

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. H. Leithoff

**Überprüfung von Blutproben auf
Arzneimittleinnahme bei 150 Verkehrsteilnehmern
sowie statistische Untersuchungen
bei 3404 Verkehrsteilnehmern**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Ralf-Harald Ackermann

Osterode/Ostpreußen

Mainz 1968

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. H. Leithoff

**Überprüfung von Blutproben auf
Arzneimittleinnahme bei 150 Verkehrsteilnehmern
sowie statistische Untersuchungen
bei 3404 Verkehrsteilnehmern**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Ralf-Harald Ackermann

Osterode/Ostpreußen

Mainz 1968



Dekan: Professor Dr. med. et rer. nat. G. Thews

Referent: Professor Dr. med. H.-J. Wagner

Korreferent: Professor Dr. med. H. Leithoff

Tag der mündl. Prüfung: 26. Oktober 1968

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. H.-J. Wagner im Institut für Gerichtliche Medizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz angefertigt.

Ihm möchte ich an dieser Stelle für die jederzeit gewährte Hilfe herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. H. Leithoff, dem Direktor des Institutes für Gerichtliche Medizin, danke ich für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Für seinen Rat in allen statistischen Fragen danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H.J. Lange am Institut für Medizinische Statistik u. Dokumentation der Johannes Gutenberg Universität Mainz.

Meiner Mutter
in großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Hauptteil

I. Mathematisch-Statistische Methodik

- a) Unabhängigkeitsprüfung im $k \times l$ - Schema
- b) Standardisierung

II. Auswertung von 3404 Protokollen und Anträgen zur Feststellung des Alkohols im Blut

- a) Materialgewinnung
- b) Ergebnisse der Auswertung
 - 1. Verteilung des Gesamtmaterials nach dem Geschlecht
 - 2. Unterschiede hinsichtlich der Angabe über Medikamenteneinnahme in den Jahren 1966 und 1967
 - 3. Vergleich zwischen Art und Menge von Jahr zu Jahr bei den Fällen mit positiver Angabe über Med.-Einn.
 - 4. Vergleich der Verteilungen der positiven Fälle hinsichtlich Med.-Einn. auf die Arten der Medikamente in den Jahren 1966 und 1967
 - 5. Angabe einer Medikamenteneinnahme und Altersgruppierung
 - 6. Berufsaufteilung in den beiden Erfassungsjahren

III. Analyse von Blutproben auf Medikamente

- a) Auswahl der Arzneimittel
- b) Schicksal der Medikamente im Organismus
 - 1. Allgemeine Abbauprinzipien
 - 2. Spezielle Abbauewege
- c) Isolierung und Abtrennung von Arzneistoffen aus biologischem Material
 - 1. Methodik der Extraktionsverfahren
 - 2. Extraktionsverfahren nach POSCH
 - 3. Modifikation des Verfahrens nach POSCH

- d) Detektion und Identifizierung der Substanzen
 - 1. Methoden zur Identifikation von Arzneistoffen
 - 2. Dünnschichtchromatographische Auftrennung von Arzneimitteln
 - 3. Wahl der Chromatographie-Technik
 - 4. Wahl der Laufmittelgemische
 - 5. Sichtbarmachung und Identifizierung der Substanzflecke auf dem Chromatogramm
 - 6. Auswertung der Chromatogramme
- e) Experimentelles
 - 1. Arbeitsanleitung für den Analysengang
 - 2. Herstellung der Dünnschichtplatten
 - 3. Herstellung der zweidimensionalen Chromatogramme
 - 4. Benutzung der Kammern
 - 5. Sprühreagenzien
 - 6. Zubereitete Lösungen und Chemikalien

IV. Untersuchung von 150 Blutproben auf Arzneistoffe

- a) Auswahl der Blutproben
- b) Resultate der Untersuchungen von Blutproben auf Arzneistoffe

C. Diskussion

D. Zusammenfassung

E. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Das statistische Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland weist für das Jahr 1966 allein bei einem Personenkraftwagenbestand von 9,6 Mill eine Bilanz von fast 17 000 Verkehrstoten und 457 000 mehr oder weniger schwer Verletzten aus. Dabei spielt das technische Versagen bei den modernen Kraftwagen kaum eine Rolle (SOEHRING 1961). K. WAGNER und H.J. WAGNER führen mindestens 80 - 90 % aller Straßenverkehrsunfälle auf menschliches Versagen zurück. Äußere, ungünstige Umweltfaktoren oder individuelles Leistungsvermögen führen allein oder in ihrer Kombination zum Fehlverhalten eines Verkehrsteilnehmers in einer kritischen Situation.

Bei dem Bemühen zur Herabsetzung der hohen Unfallsziffern mußte sich das Interesse dem menschlichen Leistungsvermögen und hierbei in erster Linie der Möglichkeit zuwenden, es durch Medikamente oder andere chemische Substanzen zu beeinflussen.

Genuß- und Arzneimittel können, einzeln oder kombiniert eingenommen, sich nachteilig auf die Leistungen im Verkehr auswirken. An der Spitze der Genußmittel steht der Alkohol. Der stete Anstieg seines Verbrauches schlägt sich in der amtlichen Statistik der alkoholbedingten Verkehrsunfälle trotz verschärfter Rechtssprechung in alljährlich wiederkehrender konstanter oder leicht zunehmender Zahl nieder. Ist die exakte Zahl alkoholbeeinflusster Verkehrsteilnehmer auch nicht bekannt, so wird der tatsächliche Anteil alkoholbedingter Straßenverkehrsunfälle auf Grund der Einzeluntersuchungen von ELBEL, HÄNDEL, SCHLEYER und HOSSE zwischen 20 und 30 % angenommen (K. WAGNER und H.J. WAGNER).

Aber auch Coffein (GRAF, KRAFT, H.J. WAGNER 1959) und das Nikotin im Tabak sowie das beim Rauchen entstehende CO (BOHNE, LINKINT, TISCHENDORF, H.J. WAGNER 1961a) können unter besonderen Bedingungen zur Verkehrsfähigung führen.

Neben den Genußmitteln steht der zunehmende, oft gewohnheitsmäßige Gebrauch von Arzneimitteln. Die unübersehbare Fülle von Medikamenten und jährlichen Neuerscheinungen sind selbst für den Fachmann kaum zu überschauen, geschweige denn in ihren Haupt- und Nebenwirkungen zu kennen. MODELL prägte dazu das Wort von der "Drogenexplosion" (drug explosion).

SCHEID und Mitarbeiter berichten 1961, daß bei einer Erhebung über Medikamentengebrauch bei Patienten, die innerhalb eines halben Jahres in der Kölner Universitäts-Nervenklinik stationär oder in der Poliklinik behandelt wurden, nur 1/3 keine Medikamente genommen hatten, während 39 % der Befragten einen reichlichen, zum Teil mißbräuchlichen Medikamentengebrauch hatten. In demselben Jahr ermittelte das Allensbacher Institut für Demoskopie bei einer Umfrage bei 2 000 Menschen, daß 60 % der Erwachsenen in der Bundesrepublik regelmäßig ein Medikament einnehmen. Mit BAY (1967) kann aber als sicher angenommen werden, daß bestimmt nicht zwei von drei Bundesbürgern wegen eines chronischen Leidens wie z.B. perniziöser Anämie, Diabetes oder Epilepsie eine laufende Behandlung benötigen. Die vermehrte Hast und Unruhe des modernen Lebens, hervorgerufen durch gesteigertes Arbeitstempo, veränderten Tagesrhythmus, Konkurrenzkampf und das Streben nach dem "Dabeiseinwollen", lassen den Menschen in immer größerem Ausmaß zur unkontrollierten Selbstbehandlung greifen. Bestärkt durch eine übermächtige Werbung erscheint ihm der Griff zur Tablette der normale Ausweg aus seinen psychischen Spannungen und Störungen.

Mehr als ein Viertel der vom Allensbacher Institut Befragten nehmen denn auch regelmäßig Kopfschmerztabletten ein. BAY, der 1964 über die mißbräuchliche Anwendung von Analgetica, Schlafmitteln und Psychopharmaca berichtete, betont, daß der gleichzeitige Gebrauch mehrerer Mittel eher die Regel als die Ausnahme darstellt.

Über die Produktion, Verkauf und den echten Konsum von Arzneimitteln in Westdeutschland gibt es keine Statistik. Aus dem Bezirk Leipzig berichten WOLF und KLUGE über das Anwachsen des Phenacetinverbrauches von 5,6 g im Jahr 1955 auf 10,1 g im Jahre 1966 pro Kopf der Bevölkerung. Sie betonen, daß keine Verschie-

bung der Verbraucherkorrelation, sondern eine echte Erhöhung stattgefunden hat. Sicher können für die Bundesrepublik höhere Zahlen angenommen werden, da in Ostdeutschland die staatliche Arzneimittelskontrolle größere Einflußmöglichkeiten hat.

Die Arzneimittelaufnahme bestimmter Mittel kann zur Beeinträchtigung des Leistungsvermögens und damit zur Herabsetzung der Verkehrstüchtigkeit führen. Über das Leistungsverhalten unter Einwirkung von Pharmaca berichten: DE BOOR, DOENICKE, DORSCH und HEBENSTREIT, KRAFT, KREUSCHER und FREY, LINKE 1962 und 1966, H.J. WAGNER 1962. G. SCHMIDT (1963) stellt die Mittel in ihrer Verkehrsgefährdung in einer Tabelle wie folgt zusammen:

Verkehrsgefährdend durch ihre Hauptwirkung:	Unter Umständen verkehrsgefährdend durch Nebenwirk.:
Narkotica einschl. Alkohol	Antipyretica
Hypnotica	Spasmolytica
Sedativa	Antihistaminica
Neuroplegica, Ataraktica	Antihypertonica
Analgetica	Antialkoholica
Antiepileptica	Antidiabetica
	Stimulantien
	Appetitzügler
	Tuberkulostatica

Die Autoren ARNOLD, BÜTTNER, BURGER 1961 u. 1963, DOENICKE, EEOROLA und ALHA, MUNKELT und Mitarbeiter, PETERS, PÖLDINGER berichten von der Wirkung kombinierter Medikament-Alkoholgaben und den dadurch bedingten Leistungsabfall.

Gibt es auch praktisch kein Arzneimittel, das eine relevante Erhöhung des Blutalkoholspiegels erzeugt (WAGNER, H.J. und B. SCHMITZ), so ist nach MALLACH die Verstärkung der Wirkung von Alkohol und synergistisch wirkendem Arzneimittel nicht immer eine additive oder potenzierende, sondern je nach Dosis-kombination verschieden.

KESSLER teilte in ihrer Arbeit mit, daß bei der Durchsicht der Untersuchungsprotokolle von 2500 alkoholbeeinflusster Ver-

kehrsteilnehmer aus den Jahren 1959 und 1960, die eine Blutalkoholkonzentration bis zu 1,5 ‰ aufwiesen, 10,3 ‰ eine Arzneimittelleinnahme während der letzten 24 Stunden angaben. Der Hauptanteil entfiel mit 41,7 ‰ auf die Analgetica, dann folgten mit 13,9 ‰ Medikamente gegen Grippe- und Erkältungskrankheiten, 12,4 ‰ Magen- und Darmmittel, 8,1 ‰ Herz- und Kreislaufmittel und mit 7,4 ‰ die Sedativa und Hypnotica. Bei einer Überprüfung der Protokolle von 2060 alkoholisierter Verkehrsteilnehmer, die sich im Jahre 1960 einer Blutalkoholbestimmung unterziehen lassen mußten, stellte H.J. WAGNER (1961b) fest, daß 11,1 ‰ der Probanden eine Arzneimittelleinnahme vor der Blutprobe angaben. Dabei standen Analgetica mit 50 ‰, Magen- und Darmmittel mit 12,0 ‰ und Hypnotica und Sedativa mit 9,6 ‰ an der Spitze der Tabelle. 1964 berichtet OSTERHAUS (1964 a), daß von 5200 alkoholisierten Kraftfahrern 14,5 ‰ Arzneimittel eingenommen hatten. Nach PRIBILLA (1965) stieg bei einer stichprobenartigen Gegenüberstellung von 3262 alkoholisierten Personen im Jahre 1957 und 6885 Untersuchten im Jahre 1962 die Anzahl der Personen mit Arzneimittelangabe von 5,8 (1957) auf 9,3 ‰ (1962). Analgetica mit 32,9 ‰ und Hypnotica mit 2,8 ‰ standen an der Spitze.

Steht der Anstieg dieser Untersuchungsergebnisse auch mit der eingangs erwähnten Zunahme des Arzneimittelgebrauchs und -mißbrauchs durch den heutigen Menschen im Einklang, so werden diese Ergebnisse mit einer gewissen Reserve betrachtet, da sie einen ganz bestimmten Personenkreis umfassen, bei dem die Möglichkeit der Schutzbehauptung naturgemäß sehr wahrscheinlich ist. In diesem Zusammenhang weist OSTERHAUS (1964 b) auf die immer wiederkehrenden Einlassungen Angeklagter hin, die sich entlasten wollen:

1. Die festgestellte Blutalkoholkonzentration soll nicht aus den alkoholhaltigen Getränken herrühren, sondern durch Einnahme von Medikamenten bedingt sein.
2. Durch die Medikamenteneinnahme sei die Hemmung zum Trinken beseitigt.
3. Im Zustand der Unzurechnungsfähigkeit, hervorgerufen durch das Medikament, sei der Entschluß zur Handlungsweise und die Handlung selbst erfolgt.

Diese Entlastungsaussagen sprechen dafür, daß die Betroffenen sich durch die Angabe eines Medikamentengebrauches vor den Folgen ihrer Alkoholisierung schützen wollen.

Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob die Angabe alkoholisierter Verkehrsteilnehmer. zusätzlich unter dem Einfluß von Medikamenten zu stehen, in einer statistisch relevanten Zahl als Schutzbehauptung zu werten ist.

I. MATHEMATISCH-STATISTISCHE METHODIK

Die theoretischen Grundlagen für die in dieser Arbeit angewandten statistischen Berechnungen wurden der Veröffentlichung von KOLLER und den statistischen Teilen der Publikationen von VOGEL, HEMPEL und LANGE (1964 u. 1965) entnommen.

a) Unabhängigkeitsprüfung im $k \times l$ -Schema (χ^2 -Verfahren)

Ein Material kann nach zwei Merkmalsarten mit k bzw. l Klassen gegliedert werden. Die beiden Merkmalsarten sind voneinander unabhängig verteilt, wenn die Häufigkeitsverteilungen in allen Spalten und in allen Zeilen die gleichen sind.

Die tatsächlich beobachteten oder aus dem Untersuchungsmaterial gewonnenen Besetzungszahlen der Felder können aber von dieser gleichmäßigen Unabhängigkeitsverteilung abweichen. Der Unabhängigkeitsprüfung liegt nun die Null-Hypothese zugrunde, daß es sich bei diesen Abweichungen nur um Zufallsabweichungen handelt.

Für jedes Besetzungsfeld einer Tabelle lassen sich die sogenannten Erwartungswerte errechnen, die der Unabhängigkeitshypothese entsprechen würden.

Bei einer Bezeichnung einer Tabelle wie folgt:

n_{11}	n_{12}	$\dots$	n_{1j}	$\dots$	n_{1k}	$n_{1\cdot}$
n_{21}	n_{22}	$\dots$	n_{2j}	$\dots$	n_{2k}	$n_{2\cdot}$
			.			
			.			
			.			
n_{i1}	n_{i2}	$\dots$	n_{ij}	$\dots$	n_{ik}	$n_{i\cdot}$
			.			
			.			
			.			
n_{l1}	n_{l2}	$\dots$	n_{lj}	$\dots$	n_{lk}	$n_{l\cdot}$
$n_{\cdot 1}$	$n_{\cdot 2}$	$\dots$	$n_{\cdot j}$	$\dots$	$n_{\cdot k}$	n

Ist der Erwartungswert für ein Besetzungsfeld:

$$E_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}$$

Der Erwartungswert ist also gleich dem Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten dividiert durch die Gesamtzahl.

Bei Zutreffen der sogenannten Null-Hypothese wären die absoluten Werte (n_{ij}) nur zufällige Abweichungen von den erwarteten (E_{ij}).

Sind die Abweichungen aber sehr groß, so muß die Null-Hypothese verworfen werden, weil große Abweichungen bei Zutreffen der Null-Hypothese selten wären.

Die Prüfung auf Vorliegen einer Abhängigkeit erfolgt also indirekt, d.h. es wird die Null-Hypothese überprüft, und bei ihrer Verwerfung nach Ausschaltung von Deutungsfehlern eine Abhängigkeit angenommen.

Die Prüffunktion für die Unabhängigkeit ist:

$$\chi^2 = \sum_{i,j}^{k,l} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Zur Benutzung der χ^2 - Tafeln (Geigy, Wissenschaftliche Tabellen) ist die Zahl der Freiheitsgrade $f = (k - 1)(l - 1)$ anzuwenden.

Ein Ergebnis wird dann als "signifikant" oder als "statistisch gesichert" bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) höchstens 1 % beträgt ($P \leq 1 \%$); d.h. daß die Abweichungen der tatsächlichen Zahlen von den erwarteten über das hinausgehen, was im Rahmen des Zufalles mit 99 % Wahrscheinlichkeit möglich ist. "Statistisch auffällig" wird ein Resultat genannt, bei dem die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5 % ausmacht ($1 \% < P \leq 5 \%$).

b) Standardisierung

Zunächst werden solche Rechnungen zur Prüfung auf Unabhängigkeit am Gesamtmaterial durchgeführt. Dieses Gesamtmaterial ist aber nicht durchweg einheitlich, sondern in vielfacher Hinsicht heterogen. Es besteht aus Untergruppen verschiedener Größe.

Die Zusammensetzung des Materials aus Untergruppen verschiedener Größe kann bei der Berechnung von χ^2 ein statistisch-gesichertes Resultat vortäuschen, obwohl keine wirkliche "Affinität" zwischen den Merkmalen besteht. Ein solches signifikantes χ^2 - Ergebnis beruht auf einem sogenannten Heterogenitätseffekt.

Bei der Standardisierung werden die Erwartungswerte in den Untergruppen gebildet, aus denen sich das Gesamtmaterial zusammensetzt. Diese Erwartungswerte werden anschließend addiert und die so erhaltenen Werte in die Tabelle aller Fälle eingesetzt.

Bleibt ein in der Gesamttabelle ermitteltes χ^2 auch bei der Standardisierung gesichert, so kann angenommen werden, daß die Heterogenität in bezug auf die Untergruppen nicht entscheidend ist.

Anderenfalls wird mit Hilfe der Standardisierung ein Heterogenitätseffekt gewissermaßen "entlarvt".

II. AUSWERTUNG VON 3404 PROTOKOLLEN UND ANTRÄGEN ZUR FESTSTELLUNG DES ALKOHOLS IM BLUT.

a) Materialgewinnung

Als Untersuchungsmaterial dienten die Protokolle der Blutentnahmen alkoholisierter Verkehrsteilnehmer mit Informationen über Medikamenteneinnahme während der letzten 24 Stunden. Die Angaben wurden von der Polizei und dem untersuchenden Arzt aufgenommen. Der Kreis dieser Verkehrsteilnehmer umfaßt Kraftfahrer, Motorrad-, Moped- und Fahrradfahrer und Fußgänger, die durch ihr Verhalten im Straßenverkehr oder bei einer polizeilichen Kontrolle auffällig wurden.

Die Auswertung der Protokolle wurde in zwei verschiedenen Jahren gemacht. Einmal anhand von 2000 Protokollen des Jahres 1966 und dann bei 1404 Protokollen des Jahres 1967.

Die Auswahl der 2000 Fälle, die für die Statistik des Jahres 1966 herangezogen wurden, erfolgte alphabetisch unter Berücksichtigung der Buchstaben A bis D; für die Statistik 1967 wurden 1404 Fälle aus dem laufenden Eingang zweier Monate an das Mainzer Gerichtsmedizinische Institut benutzt.

Von den 1404 Fällen wurden nach bestimmten Gesichtspunkten, die in einem späteren Kapitel eingehend beschrieben werden, 150 Blutproben der chemischen Analyse unterworfen.

Ausgenommen von der statistischen und chemischen Untersuchung wurde Leichenblut.

b) Ergebnisse der Auswertung

1. Verteilung des Gesamtmaterials nach dem Geschlecht.

Auf den Kreis der weiblichen Verkehrsteilnehmer entfiel bei den beiden Untersuchungen 1,1 %. Ihr Anteil in dem Untersuchungsmaterial ist zu gering, als daß eine weitere Aufschlüsselung zu statistisch gesicherten Ergebnissen führen könnte.

2. Unterschiede hinsichtlich der Angabe über Medikamenteneinnahme in den Jahren 1966 und 1967.

1966 gaben 16,3 % der zwecks einer Blutprobe dem Arzt vorgeführten, alkoholisierten Verkehrsteilnehmer auf entsprechenden Befragen an, in den letzten 24 Stunden irgendwelche Medikamente eingenommen zu haben. 1967 waren es 20,6 %. Tabelle I gibt eine genaue Aufschlüsselung der Verhältnisse und die einzelnen Werte für die statistische Berechnung des χ^2 - Ergebnisses.

Tabelle I: Verteilung der Fälle auf Angabe über Medikamenteneinnahme und Jahr der Erfassung. Medikamneteneinnahme (+), keine Angaben (?), Verneinung einer Medikamenteneinnahme (-).

		1966	1967	Σ
Angabe über Medika- menten- einnahme	+	325 16,2	289 20,6	614
	?	256 12,8	165 11,8	421
	-	1419 71,0	950 67,6	2369
	Σ	2000 100,0	1404 100,2	3404

Die Zahlen in der Mitte der einzelnen Felder geben die absoluten Werte, die Zahlen rechts unten ihre entsprechende Häufigkeit in Prozent an.

Das errechnete χ^2 ist 10,60. Dieses Resultat ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 1$ % als statistisch gesichert anzusehen, d.h. die Häufigkeitszunahme vom Jahr 1966 zu dem Jahr 1967 von 16,3 auf 20,6 ist signifikant.

Um zu überprüfen, ob diese Zunahme der Häufigkeit nicht durch einen Heterogenitätseffekt zustande gekommen ist, wurde nach:

Altersklasse und Berufsgruppe standardisiert. Bei der Standardisierung nach den Altersklassen wurden die Fälle mit keiner Angabe zu den negativen Fällen gerechnet. Über die Werte in den einzelnen Feldern geben die Tabellen II und III Auskunft.

Bei beiden Standardisierungen bleiben die χ^2 -Ergebnisse gesichert.

Tabelle II: Verteilung der Medikamentenangaben nach Altersgruppierung und Erfassungsjahr. Medikamenteneinnahme bejaht (+), Medikamenteneinnahme nicht bejaht (-).

	1966			1967			Σ		
	+	-	Σ	+	-	Σ	1966	1967	Σ
14-18	2 3,6	53 96,4	55 100,0	7 11,9	52 88,1	59 100,0	9 7,9	105 92,1	114 100,0
u. 18-25	75 11,4	583 88,6	658 100,0	70 16,5	354 83,5	424 100,0	145 13,4	937 86,6	1082 100,0
u. 25-40	165 18,7	718 81,3	883 100,0	143 22,2	501 77,8	644 100,0	308 20,2	1219 79,8	1527 100,0
u. 40-60	69 20,4	269 79,6	338 100,0	59 24,7	180 75,3	239 100,0	128 22,2	449 77,8	577 100,0
u. 60	14 21,2	52 78,8	66 100,0	10 26,3	28 73,7	38 100,0	24 23,1	80 76,9	104 100,0
Σ	325 16,3	1675 83,7	2000 100,0	289 20,6	1115 79,4	1404 100,0	614 18,1	2790 81,9	3404 100,0

Tabelle III: Verteilung der Fälle nach Medikamentenangabe, Berufsgruppe und Erfassungsjahr.

	1966				1967			
	-	+	?	Σ	-	+	?	Σ
1.handw.u.industr.Ber.	575 40,5	118 36,3	79 30,9	772 38,6	361 38,0	103 35,7	51 30,9	515 36,7
2.Hilfsarbeiter	170 12,0	31 9,5	37 14,4	238 11,9	162 17,0	46 15,9	28 17,0	236 16,8
3.Berufskraftfahrer	125 8,8	24 7,4	15 5,9	164 8,2	95 10,0	33 11,4	12 7,3	140 10,0
4.Organ.Verw.Handel	155 10,9	59 18,1	34 13,3	248 12,4	105 11,1	48 16,6	22 13,3	175 12,5
5.Land-,Tier-,Forstwirt.	44 3,1	10 3,1	5 2,0	59 2,9	38 4,0	5 1,7	2 1,2	45 3,2
6.nicht vermerkt	28 2,0	3 1,0	19 7,4	50 2,5	23 2,4	4 1,4	17 10,3	44 3,1
7.Gaststättenwesen	25 1,8	5 1,5	6 2,3	36 1,8	11 1,2	4 1,4	3 1,8	18 1,3
8.Wehr-u.techn.Ber.	216 15,2	34 10,4	39 15,2	289 14,4	98 10,3	21 7,3	14 8,5	133 9,4
9.Akad.Schül.Stud.Lehr.	24 1,7	10 3,1	3 1,2	37 1,9	20 2,1	5 1,7	2 1,2	27 2,0
10.Gesund-u.Sozialberufe	3 0,2	7 2,2	-	10 0,5	3 0,3	3 1,0	-	6 0,4
11.Pers.Dienste,ohne Ber.	16 1,1	4 1,2	5 2,0	25 1,3	10 1,1	2 0,7	2 1,2	14 1,0
12.alle anderen Berufe	38 2,7	20 6,2	14 5,4	72 3,6	24 2,5	15 5,2	12 7,3	51 3,6
Σ	1419 100,0	325 100,0	256 100,0	2000 100,0	950 100,0	289 100,0	165 100,0	1404 100,0

3. Vergleich zwischen Art und Menge von Jahr zu Jahr bei den Fällen mit positiver Angabe über Medikamenteneinnahme.

Aus dem Kollektiv der Fälle mit Medikamentenangaben wurden drei Untergruppen gebildet. In der ersten Gruppe wurden diejenigen Fälle zusammengefaßt, die eine Tablettenmenge bis zu drei Tabletten angaben, in der zweiten Gruppe alle diejenigen, die angeblich mehr als drei Tabletten einer Art genommen hatten. Die dritte Gruppe bildeten die Personen mit der Angabe, mehrere, verschiedene Medikamente in den letzten 24 Stunden zu sich genommen zu haben.

Tabelle IV: Aufteilung der Medikamentenangaben nach Menge und Kombination in den Jahren 1966 und 1967.

		1966	1967	Σ
Ein Med.	bis 3 Tabl.	263 80,9	219 75,8	482 78,5
	über 3 Tabl.	43 13,2	46 15,9	89 14,5
	mehrere Medikamente	19 5,9	24 8,3	43 7,0
Σ		325 100,0	289 100,0	614 100,0

Die absoluten Werte werden wieder durch die Zahlen in der Mitte der Felder, ihre prozentuale Häufigkeit rechts darunter im Feld angegeben. Vergleicht man die Häufigkeiten in den beiden Jahren, so erscheint eine Verschiebung zu den mengenmäßig höheren und kombinierten Dosierungsangaben zu Lasten der gering angegebenen Tablettenangaben von 1966 zu 1967 stattgefunden zu haben.

Die Unterschiede sind aber nicht statistisch gesichert.

4. Vergleich der Verteilungen der positiven Fälle hinsichtlich Medikamenteneinnahme auf die Arten der Medikamenten in den Jahren 1966 und 1967.

Werden die Medikamentenangaben nach ihren Indikationsgebieten aufgeschlüsselt, so zeigt sich, daß die Gruppe der Analgetica in beiden Jahresuntersuchungen an der Spitze der Tabelle stehen. Ihr folgen für das Jahr 1966 die Herz- und Kreislaufmittel, dann kommen die Magen- und Darmmedikamente und an vierter Stelle rangieren die Hypnotica und Sedativa. Die Reihenfolge für das Jahr 1967 nach den Analgetica ist wie folgt: Sedativa und Hypnotica, die dritte Stelle wird zu gleichen Teilen von den Herz- und Kreislauf- auf der einen Seite und den Magen- und Darmmitteln auf der anderen Seite eingenommen.

Tabelle V: Aufschlüsselung der Medikamentenangaben nach der Medikamentenart in den Jahren 1966 und 1967

	1966	1967	Σ
Analgetica	159 48,9	161 55,7	320 52,1
Herz- und Kreislaufmittel	36 11,1	16 5,5	52 8,5
Sedativa u. Hypnotica	30 9,1	23 8,0	53 8,6
Magen- u. Darmmitteln	33 10,2	16 5,5	49 8,0
Stoffwechselmedikamente	7 2,2	9 3,1	16 2,6
Spasmolytica	10 3,1	10 3,5	20 3,3
Psychopharmaca	14 4,3	16 5,5	30 4,9
Sonstige	36 11,1	38 11,2	74 12,0
Σ	325 100,0	289 100,0	614 100,0

Tabelle VI: Verteilung der männlichen Fälle, die ein Medikament bis zu einer Dosierungshöhe von drei Tabletten angegeben hatten, nach Medikamentenart, Altersgruppierung und Erfassungsjahr.

	14 - 18		u. 18 - 25		u. 25 - 40		u. 40 - 60		u. 60		Σ	
	1966	1967	Σ	1966	1967	Σ	1966	1967	Σ	1966	1967	Σ
Analgetica	2	5	7	35	31	66	73	69	142	16	15	31
Herz- und Kreislaufmittel	-	-	-	-	2	2	14	15	19	10	5	15
Sedativa und Hypnotica	-	-	-	5	8	13	7	6	13	7	2	9
Magen- und Darmmittel	-	-	-	10	4	14	14	6	20	6	4	10
Stoffwechselmedikamente	-	-	-	1	-	1	2	-	2	2	-	2
Spasmolytica	-	-	-	1	1	2	4	4	8	3	3	6
Psychopharmaca	-	-	-	2	4	6	3	3	6	3	2	5
Senstige	-	1	1	8	5	13	15	17	32	4	7	11
Σ	2	6	8	62	55	117	132	110	242	51	38	89
										7	19	26
										259	216	475

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die Häufigkeiten der Tablettenarten von dem Jahr 1966 zu 1967 geändert haben, wurde wieder χ^2 errechnet. Das χ^2 -Ergebnis ist nicht statistisch gesichert.

Da dieser Aufteilung ein sehr heterogenes Gesamtmaterial zugrunde liegt, wurden diejenigen Fälle in einer gesonderten Gruppe zusammengefaßt, die nur ein Medikament bis zu einer Dosierungshöhe bis zu 3 Tabletten angegeben hatten und männlichen Geschlechts waren. Die so zusammengefaßten Personen bildeten zahlenmäßig die größte, einheitliche Gruppe. Tabelle VI zeigt eine Aufschlüsselung dieser Gruppe nach Erfassungsjahr, Altersgruppe und Medikamentenart.

Aber auch eine solche, gemäß der Altersgruppen durchgeführte Standardisierung ergibt keine Signifikanz hinsichtlich der Häufigkeitsänderung angegebener Arzneimittel vom Jahr 1966 zu 1967.

5. Angabe einer Medikamenteneinnahme und Altersgruppierung.

Tabelle II gibt die Verteilung der Medikamentenangaben nach der Altersgruppierung wieder. Dabei kann festgestellt werden, daß in beiden Erfassungsjahren die Häufigkeit der Medikamentenangabe mit dem Alter steigt. Als Extremwerte seien die prozentualen Häufigkeiten der 14 - 18-Jährigen und der über 60-Jährigen hier angeführt. 1966 gaben 3,6 %, 1967 11,9 % der erfaßten 14 - 18-Jährigen an, Medikamente eingenommen zu haben. Bei den Personen, die über 60 Jahre alt waren, stieg die Häufigkeit von 21,2 % auf 26,3 %.

Bei der statistischen Berechnung von χ^2 für jedes Erfassungsjahr zeigt sich, daß 1966 die Zunahme der Medikamentenangabe in den Altersklassen signifikant ist. Für das Jahr 1967 gibt das ermittelte χ^2 eine statistisch auffällige Zunahme von Medikamentenangaben mit steigendem Alter an.

In einer weiteren Fragestellung wurde geprüft, ob die positiven Medikamentenangaben hinsichtlich ihrer Häufigkeit in der Altersklassifizierung von dem Jahr 1966 zu 1967 statistisch unterschiedlich sind.

Es fand sich weder ein statistisch gesichertes noch auffälliges χ^2 -Ergebnis.

Die Verteilung der angegebenen Medikamentenarten in den einzelnen Altersklassen zeigte an einer aus dem Gesamtmaterial ausgewählten, homogen Gruppe die Tabelle VI. Da keine statistischen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Medikamentenangaben in den einzelnen Altersklassen von 1966 zu 1967 gefunden wurden, wurde die Verteilung der Medikamentenarten in den Altersgruppen anhand der Summen untersucht, die in der Tabelle VI aus den beiden für das jeweilige Erfassungsjahr geltenden Zahlen gebildet wurden.

Das χ^2 -Resultat ist signifikant.

6. Berufsaufteilung in den beiden Erfassungsjahren.

In der Tabelle III ist das Gesamtmaterial nach Beruf und der Angabe über Medikamenteneinnahme für die beiden Jahre aufgeschlüsselt. An der Spitze der Tabelle stehen 1966 mit 38,6 % und 1967 mit 36,7 % die handwerklichen und industriellen Berufe. Im Jahr 1966 folgen die Wehr- und technischen Berufe, die Berufe der Organisation, Verwaltung, Handel und die Gruppe der Hilfsarbeiter. 1967 schließen sich hinter der Hauptgruppe die Hilfsarbeiter, die Gruppe der Organisations-, Verwaltungs- und Handelsberufe an. Die Wehr- und technischen Berufe nehmen hinter den Berufskraftfahrern erst den fünften Platz ein.

Werden die Berufsaufteilungen in den beiden Erfassungsjahren mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens verglichen, so läßt das χ^2 -Ergebnis bei dem Vergleich der Berufsaufteilungen aller Fälle eine Signifikanz erkennen. Dagegen ist das χ^2 -Resultat bei einem Vergleich der Berufsaufteilungen von Jahr zu Jahr nicht signifikant oder statistisch auffällig, wenn lediglich die

Gruppen mit positiven Medikamentenangaben aus den beiden Untersuchungsjahren gegenübergestellt werden.

Ein Vergleich der positiven, fraglichen und negativen Medikamentenangaben in den einzelnen Berufsgruppen mittels des χ^2 -Verfahrens brachte für jedes Erfassungsjahr ein signifikantes χ^2 -Ergebnis.

Es soll hier nochmals darauf hingewiesen werden, wie wichtig es war, bei der Berechnung der Häufigkeitszunahme positiver Medikamentenangaben von 1966 zu 1967 eine Standardisierung der Medikamentenangaben nach der Berufsaufteilung vorzunehmen. Die unterschiedliche Verteilung der Berufe in den beiden Erfassungsjahren hätte anderenfalls bei der Berechnung der Häufigkeitsverteilung der Medikamentenangaben mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens ein signifikantes Ergebnis vortäuschen können, während diesem lediglich ein Heterogenitätseffekt durch die unterschiedliche Berufsverteilung in den beiden Jahren zugrunde lag.

Die Berufsstruktur in Rheinland-Pfalz ist leider nicht genügend bekannt. Es hat daher keinen Sinn eine statistische Berechnung über die auffällige Häufung einzelner Berufsgruppen in der Gesamtverteilung anzustellen.

III. ANALYSE VON BLUTPROBEN AUF MEDIKAMENTE

SÖHRING wies 1961 auf die Wahrscheinlichkeit hin, daß der angegebene Medikamentengebrauch von alkoholisierten Verkehrsteilnehmern als Schutzbehauptung vorgebracht werde. Die ansteigende Zahl der Fälle mit Medikamentenangabe sei dann auf die zunehmende Kenntnis der Öffentlichkeit zurückzuführen, daß bei möglich vorgelegener, kombinierter Alkohol-Medikament-Wirkung der Betroffene nicht in dem Ausmaße strafrechtlich zur Verantwortung gezogen werden kann, wie es bei einer alleinigen Alkoholeinwirkung möglich wäre. Der Nachweis der Medikamente ist schwierig und oft unmöglich, wenn der Betroffene den Medikamentengebrauch erst vor Gericht angibt.

Aber auch bei rechtzeitiger Kenntnis über die Einnahme eines Medikamentes und der Möglichkeit des chemischen Nachweises von Arzneimitteln im Urin von Verkehrsteilnehmern ist das Untersuchungsergebnis einer Urinprobe allein nach OSTERHAUS (1962) nicht verwertbar. Es zeigt im positiven Falle nur an, daß ein Medikament eingenommen worden ist. Eine Beurteilung, ob bei dem Beschuldigten eine Verkehrsunsicherheit durch Medikamenteeinwirkung vorgelegen hat, kann nur durch den Tathergang, durch die Verhaltensweise, Zeugenaussagen und einen sorgfältigen ärztlichen Befund gemacht werden. Einlassungen über Einnahme von Medikamenten vor und nach Alkoholgenuß sind nicht zu widerlegen.

Dieser Pessimismus wird in diesem Umfange von PRIBILLA (1965) nicht geteilt. Bei Berücksichtigung der Pharmacodynamik des vom betreffenden Probanden angegebenen Medikamentes wird die Richtigkeit der Medikamentenangabe zu beurteilen sein. Schwierig ist natürlich eine Bewertung des positiven Befundes, da sie nicht nur die qualitative, sondern auch die quantitative Bestimmung einschließen müßte, und nur besagen würde, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt eine bestimmte Konzentration eines Arzneistoffes im Harn vorgelegen hat.

Eine Aussage über die tatsächliche Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit bei einem Verkehrsteilnehmer wäre auch damit nicht gemacht (VIDIC, 1960, SCHMIDT, 1962 a, SÖHRING, OSTERHAUS, 1962).

So schwierig es für den Gutachter ist, die durch kombinierte Alkohol-Medikament-Wirkung geminderte Verkehrstüchtigkeit aufgrund der Einlassungen der Betroffenen und der positiven oder negativen Ergebnisse des chemischen Nachweises zu beurteilen, so wichtig erscheint es, die Hypothese von der Schutzbehauptung bei dem Medikamentenangaben anhand einer Serienuntersuchung von Blutproben zu überprüfen. Dabei genügt allein der qualitative Nachweis des angeblich eingenommenen Medikamentes oder eines seiner Metaboliten.

a) Auswahl der Arzneimittel

Der sichere Beweis einer stattgefundenen Medikamenteneinnahme kann nur durch den Nachweis der angegebenen Substanz in einer Körperflüssigkeit geführt werden. Als Körperflüssigkeiten kommen in erster Linie Urin und Blut in Frage, wobei Blut in jedem Fall in Form des Restblutes zur Verfügung steht, das nach der Bestimmung der Blutalkoholkonzentration mit Hilfe des gebräuchlichen ADH- und Widmark-Verfahrens von der Blutprobe übrig bleibt.

Die große Anzahl der Arzneistoffe, ihre unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften zwingen den Serienuntersucher zur Beschränkung. Je größer der Kreis der in die Untersuchung einbezogenen Arzneistoffe ist, umso aufwendiger, zeitraubender und mit einer höheren Fehlerquote behafteter wird der chemische Nachweis. Es gibt und es wird auch sicher nicht so schnell ein einfach zu handhabendes Analysenverfahren geben, mit dem in kurzer Zeit bei geringer Störanfälligkeit und hoher Empfindlichkeit die ganze Skala der verschiedenen Pharmaca nachgewiesen werden kann.

Zwei Kriterien waren bei der Auswahl der zu untersuchenden Arzneigruppen ausschlaggebend:

1. Das angegebene Medikament sollte zu einer Arzneigruppe gehören, die allein oder kombiniert mit Alkohol eine Leistungsminderung hervorrufen kann und damit verkehrsmedizinisch von Bedeutung ist.

2. Um eine statistische Aussage zu ermöglichen, sollten die angegebenen Arzneimittel von einer möglichst großen Anzahl Verkehrsteilnehmer angegeben worden sein.

Schon in der Einleitung wurde auf die Einteilung der Arzneimittel von SCHMIDT (1963) hingewiesen. Dabei wurde als Einteilungsprinzip die Verkehrsgefährdung durch die Haupt- oder die Nebenwirkungen der betreffenden Arzneimittelgruppe gewählt.

Die Rangfolge für die Gruppe der verkehrsgefährdenden Mittel durch ihre Hauptwirkung ist wie folgt: Narkotica einschließlich Alkohol, Hypnotica, Sedativa, Neuroleptica, Ataraktica, Analgetica und die Antiepileptica.

Bei allen Statistiken, die über angegebene Medikamenteneinnahmen alkoholisierter Verkehrsteilnehmer (KESSLER, H.J. WAGNER, 1960, PRIBILLA, 1965, eigene im Kapitel 2 erwähnte Erhebungen) rangiert weit an der Spitze die Gruppe der Analgetica. Ihr folgt mal an zweiter Stelle (PRIBILLA, eigene Untersuchung 1967), mal an dritter (WAGNER, H.J. 1961 b) oder vierter Stelle (KESSLER, eigene Untersuchung 1966) die Gruppe der Hypnotica und Sedativa.

Aus der Vielfalt der Pharmaca wurden die Medikamente dieser beiden Gruppen Analgetica, Hypnotica und Sedativa, ausgewählt. Mit Hilfe eines Nachweisverfahrens sollte die Angabe einer Einnahme dieser Medikamente überprüft werden. Die Tabellen VII-IX zeigen eine Aufstellung der zur Untersuchung

Tabelle VII: Barbitursäurehaltige Hypnotica und Sedativa

Internationaler Name	Systematischer Name	Handelsname
Aprebarbital	5-Allyl-5-isopropylbarbitursäure	Allional ^R x
Barbital	5,5-Diäthylbarbitursäure	Veronal ^R
Brallobarbital	5-Allyl-5-bromallylbarbitursäure	Vesparax ^R x
Butabarbital	5-Äthyl-5-sek.-butylbarbitursäure	Neravan ^R
Butalbital	5-Allyl-5-isobutylbarbitursäure	Optalidon ^R x
Buthalital-Natrium	5-Allyl-5-(2'-methylpropyl)-thiobarbitursäure	Baytinal ^R
Butobarbital	5-Äthyl-5-n-butyl-barbitursäure	Soneryl ^R
	5-Äthyl-5-crotylbarbitursäure	Melidorm ^R x
	Ca-Salz d. Amyl-allylbarbitursäure	Tempidorm ^R x
	Na-Salz d. 5-Äthyl-5-(butyl-(2))-2-thiobarbitursäure	Inactin ^R
	Na-Salz d. 5-sek-Butyl-5-β-bromallylbarbitursäure	Pernocton ^R x
Cyclobarbital	5-Cyclohexenyl-5-äthylbarbitursäure	Phanodorm ^R
	5-Cyclopenten-(2')-yl-5-allyl-barbitursäure	Cyclopal ^R
	Cyclohexenyl-äthylbarbitursäure	Tempidorm ^R x
Heptabarbital	5-(1'Cycloheptenyl)-5-äthylbarbitursäure	Medomin ^R
Hexobarbital	5-Cyclohexenyl-5-methyl-N-methylbarbitursäure	Evipan ^R

Fortsetzung der Tabelle VII: Barbitursäurehaltige Hypnotica und Sedativa

Internationaler Name	Systematischer Name	Handelsname
Methitural	5-(β -Methylthioäthyl)-5-pentyl-(2')-2-thiobarbitursäure	Thiogenal ^R
Methylphenobarbital	1-Methyl-5-phenyl-5-äthylbarbitursäure	Prominal ^R
Pentobarbital	5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure	Repocal ^R
Phenobarbital	5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure	Luminal ^R
Propallylonal	5-Isopropyl-5-(β -bromäthyl)-barbitursäure	Noctal ^R
Secobarbital-Natrium	Na-Salz d. 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure	Vesparax ^R x
Thiopental	5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure	Trapanal ^R
Vinylbital	5-Vinyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure	Speda ^R

^x neben der aufgeführten Substanz finden sich in diesen Medikamenten noch andere Arzneistoffe

Tabelle VIII: Barbitursäurefreie Hypnotica und Sedativa

Internationaler Name	Systematischer Name	Handelsname
Phenytoln	5,5-Diphenylhydantoin	Zentropil ^R
Mephenytoln	3-Methyl-5-äthyl-5-phenyl- hydantoin	Mesantoin ^R
Glutethimid	3-Phenyl-3-äthyl-2.6-dioxo- piperidin	Doriden ^R
Methyprylon	2.4-Dioxo-3.3-diäthyl-5-methyl- piperidin	Noludar ^R
Pyrithyldion	3.3-Diäthyl-2.4-dioxo-tetra- hydropyridin	Persedon ^R
Ethinamat	1-Äthinylcyclohexylcarbamat	Valamin ^R
Meprobamat	2-Methyl-2-n-propyl-1.3- propandioldicarbamat	Cyrpon ^R
Reserpin	3.4.5-Trimethoxybenzoesäure- ester des Methylreserpats	Sedaraupin ^R
Methaqualon	2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)- chinazolinon	Revonal ^R
Carbromal	1-Bromdiäthylacetylcarbamid	Adalin ^R
Bromisoval	1-Bromisovalerianylcarbamid	Bromural ^R
Acetcarbromal	N-Acetyl-N'-diäthylbromacetyl- carbamid	Abasin ^R
	N-Acetylisopropyl-N'-1-bromdi- äthylcarbamid	Nocturetten ^R

Tabelle IX : Analgetica und Substanzen, die oft den analgetischen Mischpräparaten zugesetzt sind.

Internationaler Name	Systematischer Name	Handelsname
	Acetylsalicylsäure	Aspirin ^R
	Acetanilid	Antifebrin ^R
Amidopyrin	1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon	Pyramidon ^R
Coffein	1.3.7-Trimethylxanthin	Coffeemed ^{R x}
Paracetamol	N-Acetyl-p-aminophenol	ben-u-ron ^R
Phenacetin	p-Äthoxyacetanilid	Gelonida ^{R x}
Phenazon	1-Phenyl-2.3-dimethylpyrazolon	Antipyrin ^R
Phenylbutazon	3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-n-butylpyrazolidin	Butazolidin ^R
	Phenyl-dimethylpyraz. salic.	Spalt-Tabl. ^{R x}
Propyphenazon	1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-iso-propylpyrazolon	Saridon ^{R x}
Salicylamid	o-Hydroxybenzoesäureamid	Salimed ^{R x}

^x neben der in der Tabelle aufgeführten Substanz finden sich in diesen Medikamenten noch andere Arzneistoffe.

herangezogenen Medikamente nach ihrer Gruppenzugehörigkeit. Internationale und systematische Namen wurden der Veröffentlichung von M. NEGWER entnommen.

b) Schicksal dieser Medikamente im Organismus

1. Allgemeine Abbauprinzipien

Da es galt, die betreffende Wirkstoffkomponente der angegebenen Medikamente aus dem Blut nachzuweisen, mußte der Weg dieser betreffenden Substanzen im Organismus verfolgt werden. Das Schicksal der einzelnen Substanzen im menschlichen Organismus ist sehr unterschiedlich und oft so wenig wie ihr Wirkungsmechanismus und ihr Angriffsort bekannt. Sicher treten die einzelnen Stoffe in Wechselbeziehung mit den biochemischen Vorgängen, die sich fortwährend in der lebenden Zelle abspielen. Über die Art dieser Wechselbeziehung bestehen heute zwei Theorien, die sog. Rezeptortheorie und die Theorie von der Struktur-Wirkung-Beziehung (KUSCHINSKY und LÜLLMANN), wobei die zweite auf der ersten aufbaut. BÜCHI unterscheidet zwei Arten von Arzneistoffen. Die unspezifischen Arzneistoffe weisen keine speziellen chemischen Affinitäten zu bestimmten Zellbestandteilen auf, sondern ändern allein durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften die physikalisch-chemischen Bedingungen der lebenden Zelle. Die strukturspezifischen Arzneistoffe beeinflussen dagegen direkt die normalen biochemischen Vorgänge dank ihrer besonderen Affinität zu einer besonderen Molekülart oder besonderen Zellbestandteilen.

Die Wirkung eines Arzneistoffes ist nun wiederum nicht allein eine Funktion seines Effektes am Wirkungsort, sondern auch seiner Fähigkeit, den Ort zu erreichen und wieder von ihm entfernt zu werden (BÜCHI). Abhängigkeit besteht von der Aufnahme, der Verteilung und ihrer Ausscheidung.

Hier kommt in erster Linie die orale Applikationsform in Betracht. Die Resorption eines Medikamentes aus dem Gastro-Intestinaltrakt ist durch eine Reihe von Faktoren wie den Füllungszustand des Magens, den pH-Wert im Magen und Dünndarm und das Vorhandensein von Galle mit großer Unsicherheit behaftet. KUSCHINSKY und LÜLLMANN weisen auf die vielfältigen Faktoren bei der Verteilung eines Pharmacons im Organismus hin: Verschieden starke Organdurchblutung, organspezifische Anreicherung eines Medikamentes, Verhältnis der Wasser- zur Fettlöslichkeit, Bindung an Eiweiß oder andere große Moleküle, Fähigkeit des Pharmacons Membranen zu durchdringen und der Abhängigkeit von seiner Resorptions- und Eliminierungsgeschwindigkeit.

Die Elimination und das Unwirksamwerden eines Pharmacons erfolgt über die Ausscheidung durch Niere, Galle, Lunge und Haut oder durch die chemische Umwandlung. Dabei lassen sich nach KUSCHINSKI und LÜLLMANN, NETTER folgende prinzipielle Wege des Abbaues unterscheiden:

1. Aufspaltung und Verbrennung zu CO_2 und H_2O .
2. Teilweiser Abbau durch Decarboxylierung oder Desaminierung.
3. Oxydierung oder Reduzierung.
4. Spontane oder fermentative Hydrolyse.
5. Synthetische Reaktionen (Glukoronid-, Sulfat- und Aminosäurenkopplung, Acetylierung und Methylierung).

Bei diesen Abbau- und Umbauprozessen können mitunter andere, ebenfalls aktive Stoffe entstehen, die eine andere Wirkungsqualität besitzen. So wird das Thiopenthal durch Desulfurierung zu Pentobarbital transformiert. Dabei kann es bei wiederholter Gabe zur Kumulation des Pentobarbitals kommen. Auch Phenacetin erleidet einen solchen Umbau, der zur Bildung des Phenylhydroxylamin führt, das die Oxydation des Hämoglobins zu Methämoglobin katalysiert (NETTER).

2. Spezielle Abbauewege

Neben diesen allgemeinen Abbauprinzipien sind für einzelne Pharmacagruppen spezielle Abbauewege bekannt. So wird die Gruppe der Barbiturate nach KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, STOLMAN und STEWART (1960), PREUSS auf folgenden Wegen abgebaut.

1. Oxydation und Desalkylierung der Seitenketten zu Alkoholen, Säuren und Ketonen.
2. Demythylierung der N-Methylbarbiturate.
3. Desulfrierung der Thiobarbiturate.
Es entstehen dabei Analogprodukte, die statt des Schwefelatoms ein Sauerstoffatom besitzen. (Pentothal wird zu Pentobarbital).
4. Desalkylierung verläuft auch mit N-substituierten Barbituraten.
5. Oxydation des Malonylharnstoff-Ringes.

In welchem Prozentsatz der einzelne Abbauweg für ein Barbiturat gilt, hängt ganz von seiner Struktur ab und ist recht unterschiedlich.

Ein Barbiturat, das den Abbauvorgängen relativ resistent gegenübersteht, ist das Barbital. Es wird zu 80 bis 90 % unverändert ausgeschieden, dagegen erscheint vom Hexobarbital so gut wie gar nichts unverändert. Der Abbau von Pentothal ergibt allein 12 Fraktionen (STOLMAN und STEWART, 1960, KUSCHINSKY und LÜLLMANN).

Auch das unterschiedliche Ausmaß der Eiweißbindung der Barbiturate soll an einem Beispiel gezeigt werden. Thiobarbiturate werden zu 25 bis 35 % mehr an Eiweiß gekoppelt als ihre analogen Sauerstoffpräparate.

Thiobarbital 39 % - Barbital 5 %

Pentothal 65 - 75 % - Pentobarbital 37 %

Das Ausmaß der Eiweißbindung ist vom pH des Plasmas abhängig und scheint umgekehrt zur Medikamentkonzentration zu

sein (BRODIE und Mitarbeiter, 1950, GOLDBAUM und SMITH, 1948, LOUS, 1954 a). Die Literatur über das Schicksal von Arzneistoffen ist nicht mehr zu überschauen.

Eine Übersicht über die Veränderungen von Medikamenten im Organismus und über die Möglichkeiten der Extraktion und der Identifizierung der Substanzen aus biologischen Körperflüssigkeiten geben aus der Sicht der Toxikologen STOLMAN und STEWART 1960 und 1965 an. McBAY und ALGERI berichten über die nicht barbitursäurehaltigen Sedativa und RIEDERS über die antiarthritischen Mittel.

Im folgenden wird eine grob schematische Zusammenfassung der wichtigsten Fakten aus den Stoffwechsel bestimmter Arzneimittel gegeben, die bei dem Versuch des Nachweises von Substanzen aus Körperflüssigkeiten bedacht sein wollen.

Die Stoffwechselvorgänge lassen sich aus einleuchtenden Gründen oft nur im Tierversuch beobachten. Obwohl diese erfaßten Eigenschaften nicht auf den Menschen einfach übertragbar sind, wurden sie zum Teil in die Zusammenfassung einbezogen, da sie einen anschaulichen Einblick in die Vielfältigkeit der Stoffwechselvorgänge gewähren. Die verwandte Tierart wurde mit aufgeführt.

Die schematische Darstellung wurde auf den Kreis der Medikamente beschränkt, der nach PONSOLD am häufigsten bei der Einnahme durch alkoholisierte Verkehrsteilnehmer zu erwarten ist.

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteil. im Organismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboliten	Literatur
Barbital	6 h	gleichmäßig	70-90% in 3 bis 4 Tagen	90%	5-Äthylbarbitursäure 5- -hydroxy-äthylbarbitursäure gepaarte Hydroxybarbiturate	2,5% 0,8% 2,0%	EBERHARD u. Mitarbeiter LOUS (1954a,b) GOLDSCHMIDT u. WEHR
Phenobarbital	9-12 h	Leber bevorzugt	insgesamt 10 Tage 15% in 24 h	10-20%	5-Äthyl-5-(p-hydroxyphenyl)-barbitursäure 2. unbekannter Metabolit	10-15%	EBERHARD u. Mitarbeiter GOLDBAUM BUTLER (1954) MALLORET u. Mitarbeiter LOUS (1954a,b) ALGERI u. McBAY CURRY (1955)
Methylphenobarbital			insgesamt 7 bis 10 Tage	wenig	Phenobarbital 5-Äthyl-5-(p-hydroxyphenyl)-barbitursäure unbekannter Metabolit	10-20%	BUTLER (1952b)
Pentobarbital		Leber bevorzugt	2,5-3%/h in den ersten 24 Stunden	1-10%	5-Äthyl-5-(3-hydroxy-1-methylbutyl)barbitursäure, dazu 2 Isomere 5,5-Äthyl(1-methyl-3-carboxypropyl)barbitursäure 2 unbekannte	33-36%	GOLDBAUM BRODIE u. Mitarbeiter (1953) MAYNERT u. DAWSON TITUS u. WEISS ROTH u. Mitarb. VAN DYKE u. Mitarbeiter

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteil. im Orga- nismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboli- ten	Literatur
Heptabarbital Mensch Kanin- chen			1 Tag	wenig	5-Äthyl-5-cycloheptenyl-barbitursäure 3 weitere, un- bekannte	4,6%	EEBARD u. Mitarbeiter PULVER
Aprobarbital Mensch Hund	2-8 h		insgesamt 2 bis 3 Wochen				FREY (1962)
Butobarbital					5-Äthyl-5-(3-hydroxybutyl)-barbitursäure		MAYNERT (1952)
Cyclobarbital Mensch Ratte			99% in 70 h	1,5%	5-Äthyl-5-(3-hydroxy-1-cyclohexenyl)barbitursäure 5-Äthyl-5-(3-keto-1-cyclohexenyl)barbs. 5-Äthylbarbitursäure	73% 12% 9%	EEBARD u. Mitarbeiter STOLMAN u. STEWART (1960)
Hexobarbital Hund			in 24 h	1-10%	5,5-cyclohexen- onylmethylbarbs. 5-cyclohexenonyl- 5,1-dimethylbar- bitursäure 5-cyclohexenonyl- 5,1-dimethylbarbs.		BUSH u. Mit- arbeiter

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteil. im Orga- nismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboli- ten	Literatur
Na-Salz d. Butyl-brom- allyl-barbitur- säure			insgesamt 3 Tage	10-30%	5-Acetonyl-5- methylpropyl- barbitursäure	5,3-16,0 %	BRODIE u. Mit- arbeiter (1950)
Propallylonal			insgesamt 3 Tage	1-10%	5,5-Acetonyl- isopropylbar- bitursäure		BRODIE u. Mit- arbeiter (1950)
Phenytoin	12 h	Leber, Niere, Gehirn bevor- zugt	insgesamt 3 Tage 50% in 36 h	1%	5-(p-Hydroxy- phenyl)-5-phe- nylhydantoin frei gepaart Hydantoinsäure α-aminodiphenyl- acetylsäure	1% 50% 1-5% 10-20%	DILL u. Mitarb. NOACH u. WOOD- BURY u. Mitarb. 1957 BUTLER (1957) KOZELKA u. HINE HINE u. KOZELKA (1941) NOACH u. Mitarb. 1958
Mephentytoin		Leber bevor- zugt	mehrere Tage	e	Phentytoin 5-Äthyl-5-(p- hydroxyphenyl)- hydantoin Hydantoinsäure	0-30%	BUTLER (1952a, 1953, 1956) HINE u. KOZELKA (1943) FISCHER u. STAUB
Carbromal			in 12 h	Spuren	2-Äthyl-2-hydroxy- buttersäure 2-Äthyl-butyryl- harnstoff 2 weitere, un- bekannte		EBERHARD u. Mitarbeiter GENSLER BAUMLER u. RIPP, STEIN (1963)

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteil. im Orga- nismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboli- ten	Literatur
Bromisoval Mensch Hund		Gehirn etwas bevor- zugt	über 12 h	o	6 Stoffwechsel- produkte,		EBERHARD u. Mitarbeiter GENSLER STOLMAN u. STEWART (1960)
Glutethimid Mensch Hund Ratte	3 1/2 h	Leber u. Fett be- vorzugt	über 12 h	Spuren	α-Phenyl-gluta- rimid Paarungsprodukte mit Glukoron- säure α-Phenyl-α-äthyl- glutacconimid	4% 92 % 2%	BERNHARD u. Mit. (1956) 1957 KERBLE u. HOFF- MANN a, b HOFFMANN u. Mit. McBAY u. KATSAS SHEPPARD u. Mit- arbeiter (1956) EBERHARD u. Mit.
Methaqualon Mensch			über 12 h	o	4 verschiedene Metaboliten		BÜCH u. Mitarb. BERNHARD u. Mitarb. (1957) PRIBILLA (1956) RANDALL u. Mit. EBERHARD u. Mit.
Methypyrylon Mensch Hund			über 12 h	wenig	2,4-dioxo-3,3-di- äthyl-5-methyl- tetrahydropyridin Hydroxymethyl-Deriv- vat 4,6-dioxo-5,5-di- äthyltetrahydro- nikotinsäure Glukoronide	3 %	

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteil. im Orga- nismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboli- ten Literatur
Ethinamat		gleich- mäßig	über 12 h insgesamt einige Tage	10-20% wird unter- schied- lich angege- ben 2-30%	insgesamt: 9 Hydroxyethinamat freies mit Glukuronsäure gepaartes mehrere, kleinere Metaboliten	PREUSS u. KOPP a, b PREUSS u. MAYER LANGECKER u. Mitarbeiter McMAHON DAVIS u. Mit.
Pyrithyldion			ca. 36 h	4 %	3 Metaboliten	SCHEIBL u. WACHTER WILBRANDT u. JAEGER PRIBILLA u. ZILLINGER
Acetylsalicylsäure	60'	gleich- mäßig		o	Salicylsäure gepaart Gentisinsäure	DAVISON u. Mit. SMITH u. Mit. MANDEL u. Mit. (1954, 1955)
Salicylsäure		gleich- mäßig	70-90% in 24 h	wenig	Salicyluric acid Glukuronide Gentisinsäure	ALPEN u. Mit. KAPP u. COBURN DALGARD-MIKKELSEN PARKER HOFFMAN u. NOBE BJØRNEBOE u. Mit. HANZLIK u. Mit.

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteill. im Organismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboliten	Literatur
Salicylamid		Nieren Gehirn Herz bevorzugt	97% in 24 h	wenig	Gepaart als Glukuronide und Sulfate	46% 30%	BOUSQUET u. CHRISTIAN FOYE u. Mit. WEIKEL BRAY u. Mit. MANDEL u. Mit. (1952)
Phenacetin	2 h	Leber Niere Milz Lunge	insgesamt in 24 h	0,2%	p-Phenetidin p-Aminophenol auch mit Glukuronsäure gepaart p-Acetyl-p-aminophenol (Paracetamol) + Paarungen	0,1 3,5 75%	SCHEIBL u. WACHTER BÜCH u. Mit. BRODIE u. AXELROD (1949) SMITH u. WILLIAMS (1949)
Paracetamol	1-2 h	gleichmäßig	insgesamt in 8 h	3 %	Gepaart mit Glukuronsäure	85%	BRODIE u. AXELROD (1948a, 1949)
Antipyrin	1-2 h	Gehirn Muskel Herz Lunge bevorzugt	insgesamt über 24 h	5%	4-Hydroxyantipyrin gepaart frei	30-40% Spuren	BRODIE u. AXELROD (1950a) HALBERKANN u. FRETWURST

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteil. im Orga- nismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboli- ten	Literatur
Amidopyrin Mensch	2 h	gleich- mäßig		2-4, 5%	4-Aminoantipyridin N-Acetyl-amino- antipyridin 4-Hydroxyantipyridin in gepaarter Form	5-12% 26-46% 5%	BÜCH u. Mit. HALBERKANN u. FRETWURST GILETTE u. Mit. LADU u. Mit.
4-Aminoantipyridin				10%	N-Acetyl-4-amino- antipyridin	65%	BRODIE u. AXEL- ROD (1950b) STOLMAN u. STEWART (1960)
Acetanilid Mensch	1-2 h	konzentriert sich in den Erys	98% in 24 h	0,1-0,2%	p-Acetylaminophenol frei gepaart Anilin p-Aminophenol wird selbst nicht ausgeschieden, aber seine Metaboliten a) N-Acetyl-Derivat b) nicht genau bek.	3,5% 70% 0,05-0,2% 5%	BRODIE u. AXEL- ROD (1948 a, b) LESTER u. GREEN- BERG SMITH u. WILLIAMS (1948, 1949)
Phenylbutazon Mensch		1/3 im Plasma (große Eiweiß- bindung)	über 2 Tage für die Gesamtaus- scheidung.	1%	Oxyphenylbutazon, Hydroxylgruppe am Ende der Butyl- Seitenkette	3% 5%	BURNS u. Mit. (1953, 1955a, b, 1960) GUTMAN u. Mit.

Arzneistoff	Maximum i. Plasma n. per os	Verteill. im Orga- nismus	Ausscheidung	Anteil d. unveränd. Substanz	Metaboliten	Anteil d. Metaboli- ten	Literatur
Coffein	1 h	gleich- mäßig		etwas	1-methyluric acid 1-methylxanthin 1,7-dimethylxanthin 7-methylxanthin 1,3-dimethyluric acid	46%	SCHEIBL u. WACH- TER AXELROD u. REICHENTHAL
Meprobamat	1-2 h						
Mensch		anfangs	90% in 24 h insgesamt	11%	Hydroxymeprobamat 2 Glukuronide nicht identifiziert	60% 20% 1%	AGRANOFF u. Mit. WALKENSTEIN u. Mit. EMMERSON u. Mit.
Hund		Gehirn bevor- zugt	bis 2 Tage				
Ratte							
Reserpin	2 h	Leber Lunge bevor- zugt		0,5%	Methylreserpin Trimethyloxy- benzoesäure nicht identifiziert	Haupt- teil	SHEPPARD u. Mit. (1955, 1958) SHEPPARD u. TSJEN GLAZKO u. Mit. (1955, 1956)

c) Isolierung und Abtrennung von Arzneistoffen aus biologischem Material

1) Methodik der Extraktionsverfahren

Wenn die angegebenen Medikamenteneinnahmen überprüft werden sollen, so müssen die betroffenen Medikamente zuerst einmal aus dem biologischen Material abgetrennt und isoliert werden.

Das klassische, von STAS und OTTO entwickelte Verfahren ist nach FREIMUTH zu langwierig und zu zeitraubend. Außerdem sind die Extrakte noch in einem großen Ausmaße verunreinigt. Diese Verunreinigungen können bei dem nachfolgenden Identifizierungsverfahren mit den zu identifizierenden Substanzen interferieren.

Das STAS-OTTO-Verfahren beruht darauf, daß die in Frage kommenden organischen Substanzen bei Gegenwart freier Säure (meist Weinsäure) löslich sind. Diesen Lösungen können diese Stoffe nun direkt oder nach Zusatz von Alkalien wie NaOH, Na_2CO_3 , NaHCO_3 oder NH_4OH durch Ausschütteln mit Lösungsmitteln, die mit Wasser nicht mischbar sind, entzogen werden (GEMEINHARD).

Das Verfahren ist vielfach abgeändert worden. Durch entsprechende Modifikationen haben verschiedene Autoren die oben erwähnten Mängel teilweise beseitigt.

GOULD und HINE sowie BÄUMLER und RIPPSTEIN (1961) schütteln die schwach angesäuerte Blutprobe mit Äther aus. DRESSLER und Mitarbeiter propagieren eine fraktionierte Ätherextraktion mittels eines besonders konstruierten Apparates. GOLDBAUM und CURRY (1961) empfehlen Chloroform. SUNSHINE und GERBER extrahieren zunächst die alkalisierte und danach die wieder angesäuerte Blutprobe mit Chloroform.

ALHA und LINDFORS führten die Methode der Extraktion mit Aceton ein.

In der Literatur werden noch eine Menge anderer modifizierter Extraktionsverfahren beschrieben, deren Modifikationen auf den Nachweis einer bestimmten Substanz oder einer bestimmten Stoffgruppe abgestimmt sind. So empfiehlt G. SCHMIDT (1962) die Extraktion mit Essigsäure-Äthylester ("Äthylacetat"), wenn die Abbauprodukte der Barbiturate miterfaßt werden sollen. Dichloräthan wird von BURNS und Mitarbeiter (1955) zur Extraktion von Phenylbutazon und seinen Metaboliten aus leicht angesäuertem Urin benutzt. JATZEKEWITZ extrahiert den alkalisierten Harn mit Essigsäure-Isoamylester ("Amylacetat"), um basische Suchtmittel zu erfassen. Bei der Suche nach einem geeigneten Nachweisverfahren zur Bestimmung von Medikamentenresten aus Blutproben mußten folgende von G. SCHMIDT (1963) formulierte Forderungen berücksichtigt werden. Das Verfahren soll

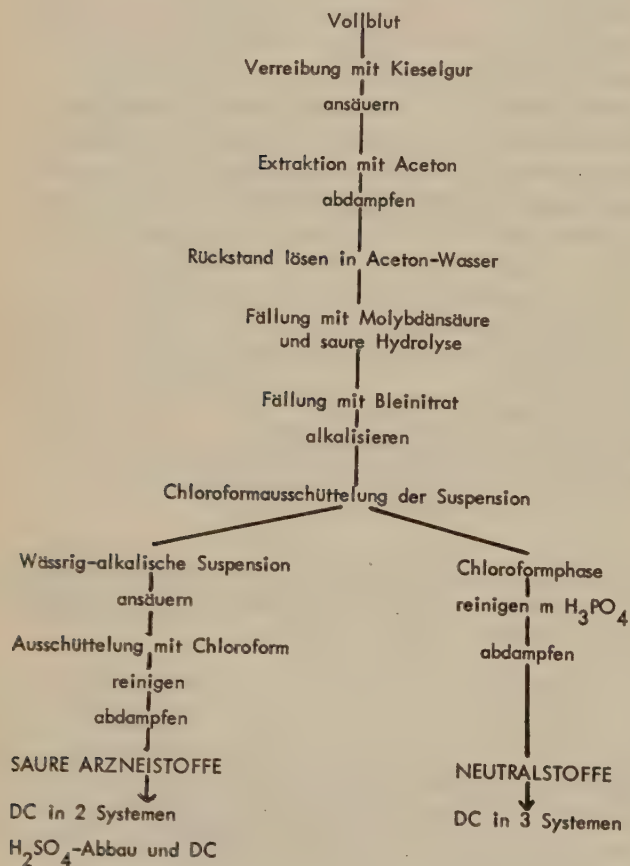
1. eine hohe Informationskapazität besitzen und dadurch hochspezifisch sein,
2. eine hohe Empfindlichkeit zeigen,
3. einen geringen Arbeitsaufwand erfordern,
4. eine geringe Störanfälligkeit aufweisen und
5. eine Möglichkeit zur Dokumentation bieten.

Außerdem mußte das Verfahren für die hier vorliegende Fragestellung für eine serienmäßige Untersuchung von Blutproben anwendbar oder zumindest ausbaufähig sein.

2) Extraktionsverfahren nach POSCH

In der Arbeit von POSCH wird ein Verfahren zum Nachweis von Arzneistoffen in kleinen Blutproben angegeben. Es verbindet die von ALHA und LINDFORS beschriebene Extraktion mit Hilfe des Acetons mit dem Verfahren von SUNSHINE und GERBER zur spektrofotometrischen Bestimmung von Arzneistoffen.

Schema des Reinigungs- und Trennungsganges zur Isolierung und zum
Nachweis der sauren und neutralen Arzneistoffe aus Blutproben nach
M. POSCH



Die von einer Blutprobe nach Bestimmung der Blutalkoholkonzentration verbleibende Restblutmenge wird mit Kieselgur verrieben, leicht angesäuert und in Aceton homogenisiert. Das Homogenisat wird über Nacht stehen gelassen, nochmals 20 Minuten lang mechanisch gerührt und danach filtriert. Der Acetonauszug von ca. 150 ml wird im Vakuumrotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird zuerst mit etwas Aceton, anschließend mit Wasser aufgenommen. Es folgt eine saure Hydrolyse auf dem Wasserdampfbad. Die filtrierte Lösung wird mit Phosphatpuffer von einem pH von 10,7 und zur Eiweißfällung mit Bleinitrat versetzt. Zur Gewinnung der Neutralstoffe wird die entstandene Bleihydroxyd-Suspension mit Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend wird die Suspension filtriert. Die wässrige Lösung wird mit Phosphorsäure angesäuert, das noch verbliebene Eiweiß mit Zinksulfat gefällt und danach mit Chloroform ausgeschüttelt. Dabei werden die sauren Arzneistoffe gewonnen (s. schematische Darstellung des Arbeitsvorganges).

Die Identifizierung der Arzneistoffe erfolgt mit Hilfe der UV-Spektrofotometrie und der Dünnschicht-Chromatographie.

Besonderen Wert wurde in dieser Arbeit auf die Entfernung aller störenden Begleitstoffe verwendet, die die Identifizierung der angeblich eingenommenen Substanzen auf der Dünnschichtplatte stören oder sogar unmöglich machen würden. Die Nachweisgrenze von Arzneistoffen in Blutproben wird bei diesem Verfahren mit $10\text{ }\mu\text{g}$ angegeben. Dies bedeutet bei einer untersuchten Blutmenge von 5 ml einen Blutspiegel des betreffenden Arzneistoffes von 0,2 mg %.

Da die Ausbeuteraten dieses Verfahrens für die einzelnen Arzneistoffe unterschiedlich sind, ist auch die Nachweisgrenze der einzelnen Stoffe natürlich verschieden hoch. Die Tabelle X zeigt die von POSCH angegebenen Ausbeuteraten für die einzelnen Substanzen. Die Spalte daneben gibt die Werte wieder, die bei der Nachvollziehung des

Tabelle X: Ausbeute an Arzneistoffen mit dem Nachweisverfahren von POSCH nach Zusatz von 50 μ g pro 5 ml Blut (1,0 mg%)

Arzneistoff	Ausbeute der Arzneistoffe in %	
	nach POSCH	eigene Ergebnisse
Acetanilid	-	80
Acetylcarbromal	60	55
Acetylsalicylsäure	-	50
Amidopyrin	-	70
Bromisoval	60	60
Carbromal	25	25
Coffein	-	80
Ethinamat	60	55
Glutethimid	75	80
Mephentoin	-	40
Meprobamal	70	80
Methaqualon	90	80
Methypylon	85	75
Nocturetten	60	45
Paracetamol	-	20
Phenacetin	85	80
Phenazon	70	60
Phenylbutazon	-	30
Phenytoin	-	65
Propyphenazon	-	90
Reserpin	-	90
Salicylamid	-	60
Barbital	86	70
Cyclobarbital	86	80
Hexobarbital	75	70
Phenobarbital	90	80
Pentobarbital	83	75

Arbeitsganges gefunden wurden. Oft gelang es nicht, die von POSCH angegebenen Werte zu erreichen. Im Durchschnitt lagen sie um ca. 5 - 10 % niedriger. Von der Gruppe der Barbiturate wurden von POSCH nur einige Ausbeuteraten mit Hilfe der UV-Spektrofotometrie bestimmt, da auf die Ausbeute anderer ähnlicher Verbindungen aufgrund des Verteilungskoeffizienten ohne weiteres rückgeschlossen werden kann.

Auf den Nachweis von Metaboliten und gekoppelten Stoffwechselprodukten wird in dem beschriebenen Verfahren nicht eingegangen. Der Autor geht bei der Beurteilung der Analyseergebnisse davon aus, daß die Konzentration des unveränderten Arzneimittels im Blut in unmittelbarer Beziehung zum pharmakologischen Wirkungsbild steht.

Dies ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, wie aus dem vorangegangenen Kapitel über die Stoffwechselprodukte der Arzneimittel ersichtlich wird. POSCH weist, wie OSTERHAUS (1964 b) und PRIBILLA in seiner Arbeit selbst auf die Problematik und schwierige Beurteilungsmöglichkeit negativer und positiver Analyseergebnisse und der zur Tatzeit bestandenen Auswirkungen eingenommener Medikamente hin.

Als zeitlicher Arbeitsaufwand für die Analyse einer Blutprobe werden von POSCH 8 bis 10 Stunden angegeben. Wird die tatsächliche Dauer vom Beginn bis zum Ergebnis der Analyse gerechnet, so müssen sogar 36 Stunden gerechnet werden. Diese hohe Stundenzahl ergibt sich aus zwei Gründen. Erstens soll das Homogenisat der Blutprobe mit dem Aceton über Nacht stehen gelassen werden, um die Ausbeute um 10 % zu erhöhen. Zweitens soll zumindest der neutrale Chloroformauszug bei normaler Temperatur und ohne einen verstärkten Luftzug eindampfen. Sonst ergeben sich für Substanzen wie Methypylon und Pyriithyl-dion bei Anwendung höherer Temperaturen und verstärktem Luftzug ganz erhebliche Verluste. Da die Chloroformauszüge ca. 60 ml Chloroform enthalten, geschieht das Eindampfen am besten über Nacht im Abzug.

3) Modifikation des Verfahrens nach POSCH

Es ist nicht möglich, den eigentlichen Zeitaufwand für die Analyse einer Blutprobe auf Arzneimittel zu verringern. Bei einer gelegentlichen Anwendung dieser Methode zur Untersuchung von Blutproben auf angeblich eingenommene Medikamente wäre der große Zeitaufwand zwar störend, würde aber der Durchführung der Methode nicht entgegenstehen. Für die dieser Arbeit zugrundeliegende Fragestellung, anhand einer größeren Anzahl von Blutproben die Angaben über die Medikamenteneinnahme zu überprüfen, war es von großer Bedeutung, den Zeitaufwand für die Analyse einer Probe möglichst klein zu halten. Aus Rationalisierungsgründen mußte daher versucht werden, mehrere Proben gleichzeitig dem Analysengang zu unterwerfen.

Der Ansatzpunkt für den serienmäßigen Ausbau der Methode mußte an den einzelnen Analysenschritten angesetzt werden. Homogenisieren, Filtrieren, Hydrolysieren, Ausschütteln und Eindampfen der Chloroformauszüge sind ohne weitere Schwierigkeiten auf mehrere Blutproben gleichzeitig auszudehnen. Für die Tätigkeit des Homogenisierens ist der Zeitaufwand so gering, daß die mehrmalige Wiederholung dieses Schrittes nicht ins Gewicht fällt. Bei der Filtration, der Hydrolyse und dem Eindampfen ist, nachdem diese Vorgänge einmal in Gang gesetzt worden sind, keine aktive Arbeit mehr zu leisten. Mit Hilfe einer Schüttelmaschine lassen sich beliebig viele Lösungen gleichzeitig ausschütteln.

Anders ist es dagegen mit der Einengung des Acetonauszuges mittels Vakuumrotationsverdampfung. In den seltensten Fällen dürften in den Instituten gleich mehrere Vakuumrotationsverdampfer bereitstehen, die, um zu einer nennenswerten Zeitersparnis zu kommen, gleichzeitig beschickt werden könnten.

Nötig ist die Vakuumrotationsverdampfung aus zwei Gründen. Auf der einen Seite soll der Einengungsprozeß möglichst schonend für die im Auszug vorliegenden Arzneistoffe, d. h. also bei geringer Temperatur, stattfinden. Andererseits wird es wohl in allen Fällen, besonders aber bei Serienuntersuchungen wegen der Höhe des Preises organischer Lösungsmittel nötig sein, wenigstens einen Teil der der Blutprobe

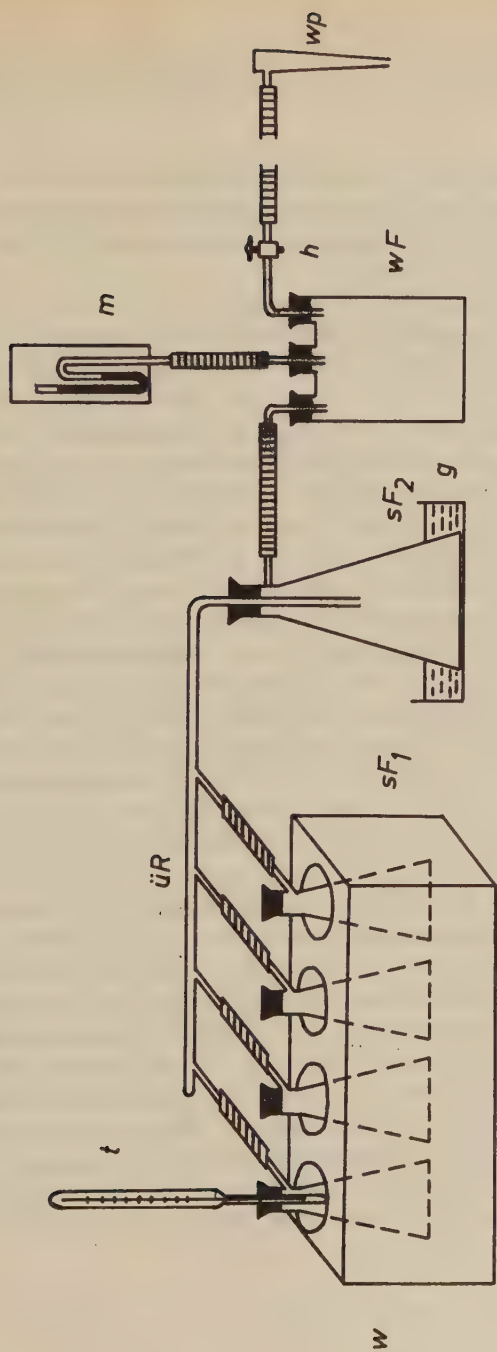


Abb.1 : Schema der Apparatur zur Vakuumdestillation. *g* = Glasschale mit Wasser

h = Hahn *m* = Quecksilbermanometer *sF_{1/2}* = Saugflaschen *t* = Thermometer

w = Wasserbad *wF* = Woulffsche Flasche *wp* = Wasserstrahlpumpe *üR* = Überleitungsrohr

zugewetzten Acetonmenge von 150 ml wiederzugewinnen und wiederzuverwenden.

Die Vakuumrotationsverdampfung wurde deshalb zur Vakuumdestillation abgewandelt. Mit einer geeigneten Apparatur (s. Abbildung I) ist es möglich, vier Acetonauszüge gleichzeitig einzudampfen.

Vier Acetonauszüge werden in vier Saugflaschen gegeben. Die Saugflaschen tauchen soweit wie möglich in ein Wasserbad, dessen Temperatur so geregelt ist, daß die Temperatur in den Saugflaschen 39 bis 41° C nicht überschreitet. An die Saugflaschen wird mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe ein Vakuum unter Zwischenschaltung einer Woulff'schen Flasche und einer größeren Saugflasche angelegt. Über ein Überleitungsrohr wird der Acetondampf in die größere Saugflasche übergeführt. Überleitungsrohr und Saugflasche werden mittels nasser Bastumwicklung gekühlt; die Saugflasche steht außerdem in einer Schale mit kaltem Wasser. Während des Einengungsvorganges empfiehlt es sich, die Bastumwicklung öfters mittels einer Spritzflasche anzufeuchten, damit die Temperatur sich im System nicht erhöht. Die Woulff'sche Flasche verhindert bei einem zu großen Druckabfall ein eventuelles Zurückschlagen der Wassersäule in das Vakuum und damit in die Sammel-saugflasche, in der das Aceton aufgefangen wird.

Ist ein Vakuum von 90 bis 100 mm Hg-Säule erreicht, so wird das System mittels eines Hahnes geschlossen. Die Kühlung an dem Überleitungsrohr und der größeren Saugflasche reicht nicht aus, um den Acetondampf in ausreichender Menge in der Saugflasche wieder zu gewinnen. Er wird vielmehr durch den Sog der Wasserstrahlpumpe zu einem großen Teil mit hinausgesogen. Wird das System geschlossen, so können bei minimalem Vakuumabfall und geringer Temperaturerhöhung, beides kann durch gelegentliches Öffnen des Hahnes während der Einengungs-prozedur ausgeglichen werden, zwei Drittel der den Blutproben ursprünglich zugewetzten Acetonmengen wiedergewonnen

werden. Der ganze Einengungsprozeß des Acetonauszuges von 150 ml bis auf wenige Kubikzentimeter dauert eine Dreiviertelstunde.

Bei der Anwendung der von POSCH beschriebenen Methode tauchte noch eine andere, größere Schwierigkeit auf. Nach der Ausschüttelung der Neutralstoffe aus der Bleihydroxyd-Suspension gelang es nicht, die sauren Arzneistoffe nachfolgend auszuschütteln. Eine Untersuchung der Chloroformauszüge zeigt, daß die sauren Stoffe durchweg fast gänzlich in die neutrale Phase hineingeraten waren.

POSCH gibt leider keinen exakten pH-Wert der Bleihydroxyd-Suspension an. Es findet sich lediglich ein Hinweis, daß sie leicht alkalisch sein sollte. Bei der Anwendung seiner Arbeitsvorschriften für den Analysengang und die Zubereitung des zuzusetzenden Phosphatpuffers mit dem pH von 10,7 ergab sich für die Suspension ein pH-Wert von 7,0. Dies erklärte auch die Extraktion der sauren Substanzen aus neutralem Milieu. Nach BAMANN und ULLMANN kann eine Abtrennung der Neutralstoffe von sauren Stoffen durch Zusatz von 2,0 %iger Sodalösung ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$; pH 10,85) erreicht werden. Mit schwächerem Alkali ist keine quantitative Salzbildung zu erwarten (BÜCHI und PERLIA, 1954 a, b, c).

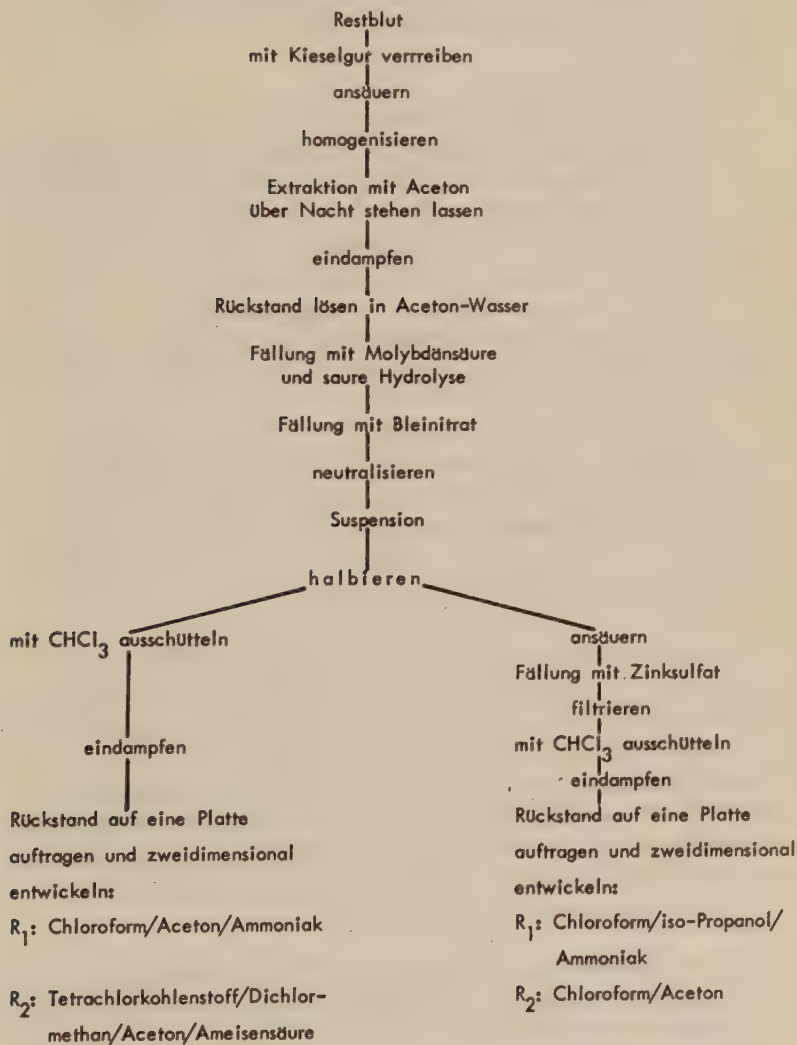
In Ausschüttelungsversuchen wurde untersucht, inwieweit die in diese Arbeit einbezogenen Arzneistoffe - eine genaue Aufstellung der Medikamente erfolgte in den Tabellen VII - IX - aus dem neutralen und sauren Milieu extrahiert werden können. Dabei zeigte es sich, daß von den sauren Arzneistoffen sowohl die in erster Linie in Frage kommenden Barbiturate als auch die Hydantoinderivate fast gleich gut aus saurem Milieu (pH 3,0) wie aus neutralem auszuschütteln sind. Wohl war das Resultat bei saurer Ausschüttelung optimaler, eine meßbare Unterscheidung mit Hilfe eines quantitativen Vergleiches auf der Dünnschichtplatte war aber nicht möglich.

Die zur Gruppe der Neutralstoffe gehörenden Substanzen haben aus ihrer chemischen Struktur heraus nicht die Fähigkeit, zu ionisieren und sind daher im gesamten pH-Bereich ausschüttelbar (ULLMANN und BAMANN). Ihr Ausschüttelungsergebnis hängt nur von der unterschiedlichen Löslichkeit und Verteilung der betreffenden Substanz im Wasser und organischen Lösungsmittel ab. Die Wahl des organischen Extraktionsmittels sollte deshalb nach G. SCHMIDT (1962 b) von der Löslichkeit und dem Verteilungskoeffizienten der betreffenden Substanz abhängig gemacht werden.

Schlechtere Ausschüttelungsergebnisse wurden lediglich bei der Extraktion von Salycilsäurederivaten aus neutralem Milieu beobachtet.

Zur Behebung der oben erwähnten Schwierigkeit bei der Trennung der Neutralstoffe von den sauren Arzneistoffen wäre demnach eine stärkere Alkalisierung der Bleihydroxyd-Suspension nötig gewesen. Auf der anderen Seite bot sich eine Halbierung der Suspension und nach Ansäuern der einen Hälfte ihre getrennte Ausschüttelung an. Da die Ergebnisse der Ausschüttelungsversuche keine nennenswerte Diskrepanz zwischen den Resultaten der sauren und der neutralen Ausschüttelung erkennen ließen, wurde dieser Weg begangen. Um eine möglichst optimale Extraktion der Substanzen und ihrer Stoffwechselprodukte aus ihrem pH-abhängigen Milieu zu gewährleisten, wurde die Extraktion sowohl aus dem sauren als auch aus dem neutralen Bereich beibehalten (s. auch die schematische Darstellung des leicht modifizierten Arbeitsganges von M. POSCH).

Modifizierte Verfahren nach M. POSCH
Schema des Arbeitsganges



d) Detektion und Identifizierung der Substanzen.

1. Methoden zur Identifikation von Arzneistoffen

Zur Detektion und Identifizierung der bei der Analyse gewonnenen Substanzen kommen oft zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung: die Chromatographie und die UV- und IR-Spektrofotometrie.

Bei der chromatografischen Identifizierung der Arzneistoffe wurde besonders früher das papierchromatografische Verfahren gewählt. WALDI schildert die Analyse von Alkaloiden, DEININGER den Nachweis von Barbitursäuren, VIDIC (1959) die Identifizierung von barbitursäurefreien Sedativa und PAULUS und Mitarbeiter die Auftrennung verschiedener Suchtmittel mit Hilfe der Papierchromatographie. Über ihre Erfahrungen mit dieser Methode berichten DEGEN und PREISSER. Ein Handbuch der Papierchromatographie wurde von HAIS und MACEK herausgegeben.

Heute werden Substanzen meistens mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie identifiziert. Der Zeitaufwand ist dabei wesentlich geringer als bei dem vorherigen Verfahren. Daher eignet sich diese Methode besonders gut für die Schnellbestimmung von Arzneimitteln (LIEBICH 1959 und 1960, GÄNSHIRT und Mitarbeiter, BÄUMLER und RIPPSTEIN 1961).

BARBIER und Mitarbeiter wendeten die Dünnschicht-Chromatographie für den Nachweis auf Steroide, TEICHERT und Mitarbeiter (1960a und b), MUTSCHLER und ROCHELMMEYER zur Trennung von Alkaloiden und Aminosäuren an. Die Identifikation von Schlafmitteln als Reinsubstanzen und nach Körperpassage mit Hilfe der dünn-schicht-chromatografischen Methode beschreiben EBERHARD und Mitarbeiter und FREY. SUNSHINE und Mitarbeiter benutzten 1963 das Verfahren zur Diagnose von Vergiftungen und zur Bestimmung von Barbituraten.

Als Standardwerke für die Technik und die theoretischen Grundlagen der Dünnschicht-Chromatographie gelten die Arbeiten von RANDERATH und STAHL.

Eine weitere Variante der Chromatographie ist die Gas-Chromatographie, die ein sehr genaues aber auch aufwendiges Verfahren ist. SCHMIDT und Mitarbeiter berichten von dem Nachweis von Antiepileptica im Blut und Harn mit Hilfe einer Kombination von Dünnschicht-Chromatographie und Gas-Chromatographie.

Eine ganz andere Methode zum Nachweis geringer Substanzmengen ist die UV- und IR-Spektrofotometrie. GOLDBAUM, BROUGHTON und TRUHAUT und Mitarbeiter benutzen die UV-Spektrofotometrie zur Bestimmung von Barbituraten. Eine Übersicht über die vielseitige Anwendbarkeit dieses Verfahrens bringen SUNSHINE und GERBER.

Neuerdings werden Dünnschicht-Chromatographie und UV- und IR-Spektrofotometrie kombiniert. So verbinden BÄUMLER und RIPPSTEIN (1963) IR-Spektrofotometrie und Dünnschicht-Chromatographie bei dem Nachweis von Carbomal. BÜCH und Mitarbeiter verwendeten statt der Infrarot- die UV-Spektrofotometrie bei der routinemäßigen Bestimmung von Arzneimitteln. Auch POSCH kombiniert beide Verfahren in seiner Arbeit.

2) Dünnschichtchromatographische Auftrennung von Arzneimitteln.
Bei der hier durchgeführten Serienuntersuchung von Blutproben auf Arzneistoffe wurden die Substanzen mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie identifiziert. Meistens war das angeblich eingenommene Medikament in dem polizeilichen Protokoll namentlich angegeben. Zumindest war aber eine Einordnung in eine Medikamentengruppe nach der Indikation des angegebenen Arzneimittels möglich. Für die Überprüfung der angeblich genommenen Medikamente mit den aus den Blutproben extrahierten Substanzen reichen die Möglichkeiten der Dünnschicht-Chromatographie aus.

Bei der Dünnschicht-Chromatographie handelt es sich im wesentlichen um die von STAHL angegebene Standardmethode. Mit Hilfe eines Streichgerätes wird besonders gereinigtes,

aufgeschlammtes Trägermaterial auf 20 x 20 cm große Glas-scheiben in einer Dicke von 0,25 mm aufgetragen. Dem Trägermaterial ist oft ein UV-Indikator und Gips zugesetzt. Die so gefertigten Platten werden getrocknet und vor Gebrauch im Trockenschrank aktiviert. Die aufzutrennenden Analysenrückstände werden mit Hilfe feinsten Blutzucker-Pipetten auf die Trägerschicht aufgetragen. In entsprechend großen Glaströgen, den sogenannten Kammern, werden die Platten meistens aufsteigend entwickelt. Als Fließmittel werden Laufmittelgemische, auch Elutionsmittel genannt, verschiedener Zusammensetzung benutzt.

Die Kammern werden mit Filterpapier ausgekleidet, das mit dem Fließmittel getränkt ist. Dadurch wird eine genügend hohe Kammersättigung erreicht, die einen gleichmäßigen Lauf der Elutionsmittelfront über die gesamte Plattenbreite gewährleistet. Das Verhältnis der Entfernung der Substanz vom Startpunkt zu der Entfernung der Laufmittelfront vom Start wird mit Rf-Wert bezeichnet.

Diese Rf-Werte der Substanzen sind von vielen Faktoren abhängig. Nach RANDERATH müssen folgende Faktoren bei der Anfertigung und der Auswertung der Chromatogramme berücksichtigt werden:

1. Qualität des Schichtmaterials
2. die Aktivität der Adsorbentien wird von der Erhitzungsdauer und der Temperaturhöhe bestimmt.
3. Schichtdicke
4. Qualität des Laufmittels
5. Sättigung der Trennkammern
6. angewandte Lauftechnik
7. Laufstrecke und Abstand des Startpunktes von der Laufmitteloberfläche
8. Substanzmenge
9. Begleitsubstanzen
10. Temperatur.

Die Abhängigkeitsgröße der R_f -Werte von den einzelnen Faktoren ist unterschiedlich. So kann allein schon der evtl. nötige Chargenwechsel des Schichtmaterials mitten in einer Versuchsreihe zu erstaunlichen R_f -Verschiebungen führen.

Es empfiehlt sich daher, die Chromatogramme unter Standardbedingungen herzustellen und zu entwickeln. Dabei können alle Faktoren bis auf die unter Punkt 5 und 9 aufgeführten unter Kontrolle gehalten werden, da sie entweder relativ gut zu normen sind oder sich nur bei großen Schwankungen auszuwirken vermögen.

Schwieriger ist die gleichmäßige Handhabung der Kammer-sättigung. Die Anwendung von Mehrkomponenten-Laufmitteln ist nur einmal ratsam, da das Verhältnis der flüchtigeren Bestandteile zu den weniger flüchtigen nicht konstant zu halten ist. Beim Einstellen oder beim Wechseln der Chromatogramme in den Kammern verschiebt sich das Verhältnis notwendigerweise zu Lasten der flüchtigeren Komponenten, was immer ein unberechenbares Wandern der R_f -Werte zur Folge hat.

Wie gering die Einflußnahme des Untersuchers auf die Menge und Zusammensetzung der Begleitstoffe ist, wird schon aus dem Grund zur Anwendung der Dünnschicht-Chromatographie erkenntlich, da der gesamte Analysenrückstand erst mit seiner Hilfe aufgeschlüsselt und identifiziert werden soll. Nur bei guter Wiederholungsmöglichkeit der einzelnen Analysenschritte kann davon ausgegangen werden, daß die Zusammensetzung und Menge der durch die Analyse mitgeschleppten Begleitstoffe ziemlich konstant bleibt.

POGACAR und KLEIN weisen 1967 darauf hin, daß das Problem der Reproduzierbarkeit dünnschicht-chromatografischer R_f -Werte noch keineswegs gelöst ist. Zur Überwindung dieses Problems schlagen sie eine Methode der Dünnschicht-Chromatographie in Glasröhren vor.

Eine gebräuchliche Methode zur Standardisierung der Rf-Werte ist das Beziehen der Rf-Werte unbekannter Substanzen auf die Rf-Werte mitgelaufener, bekannter Substanzen. Dieses Verfahren dient zur gleichzeitigen Kontrolle des bekannten Rf-Wertes mit dem Rf-Wert, der unter standardisierten Bedingungen gefunden wurde. Nach RANDERATH kann der Rf-Wert der Bezugssubstanz, die im Chromatogramm mitgelaufen ist, willkürlich gleich 1 gesetzt werden. Damit wird der relative R_x -Wert definiert:

$$R_x = R_{ST} (= \text{Standard}) = \frac{\text{Entfernung d. Subst. v. Start}}{\text{Entfernung d. Subst. X v. Start}}$$

Dabei kann der R_x -Wert natürlich im Gegensatz zum Rf-Wert auch größer als 1 werden.

3. Wahl der Chromatographie-Technik

Die normale Laufhöhe eines Dünnschicht-Chromatogramms beträgt 10 cm. Auf dieser kurzen Strecke überlappen sich manche Flecke völlig oder überdecken sich teilweise, so daß eine erste Identifizierung einer unbekannten Substanz allein aus einem Rf-Wert nicht möglich ist. Sehr oft muß deshalb der Substanzfleck mühsam aus dem Trägermaterial eluiert, erneut aufgetragen und in einem anderen Laufmittelgemisch entwickelt werden. Dies ist aber auch nur bei den Substanzen möglich, die bei Zusatz eines UV-Indikators zum Schichtmaterial durch ihre Absorption unter der UV-Lampe als dunkle Flecken dominieren.

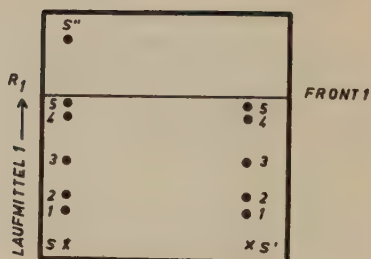
Die Absorption des UV-Lichtes ist eine physikalische Eigenschaft der betreffenden Substanzen. Anders als bei der Ansprühung der Substanzen mit chemischen Reagenzien erleiden sie durch diese Methode der Sichtbarmachung keine Änderung in ihrer chemischen Struktur. Manche Wirkkomponenten von Arzneimitteln besitzen aber diese physikalische Eigenschaft nicht. Sie können nur mit chemischen Reagenzien auf der Dünnschicht-chromatografischen Platte sichtbar gemacht werden, was ihre Elution und erneute Bestimmung des Rf-Wertes in einem anderen Laufmittelsystem zu ihrer Verifizierung ausschließt.

Aus dem oben beschriebenen Arbeitsgang fallen zwei aufzutrennende Analysenrückstände an, die einmal aus saurem und das andere Mal aus neutralem Milieu extrahiert wurden. Um eine möglichst hohe Informationskapazität an Rf-Werten verschiedener Laufmittelsysteme zu bekommen, wurde für die Entwicklung der Chromatogramme ein aufsteigendes, zweidimensionales Verfahren gewählt.

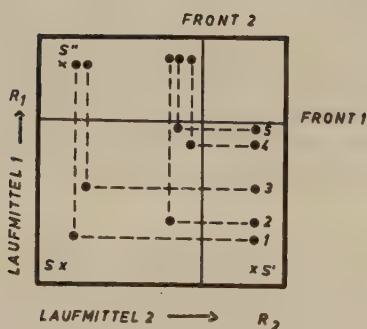
Bei dem zweidimensionalen Verfahren wird das Chromatogramm zuerst aufsteigend in einer Richtung R_1 entwickelt. Das Chromatogramm wird getrocknet, um 90° gedreht und senkrecht zu der Laufrichtung R_1 in einer neuen Richtung R_2 mit einem anderen Laufmittelsystem chromatografiert. Die Laufstrecke in Richtung R_1 wird bei dieser zweidimensionalen Technik zur



a



b



c

Abb. 2: Schematische Darstellung der zweidimensionalen Dünnschicht-Chromatographie nach STOLMAN (1965). In Teilbild a sind der Analysenrückstand auf Punkt S und die Vergleichssubstanzen auf S' und S'' aufgetragen. Die Platte ist in Laufrichtung R_1 und Laufrichtung R_2 in den Teilbildern b und c entwickelt. Die Laufmittel 1 und 2 sind verschieden.

Startlinie für die Chromatographie in Richtung R_2 . Da die bei der Dünnschicht-Chromatographie gebräuchlichen Glasplatten ein Format von 20 x 20 cm haben, wird bei einer Laufstrecke von 10 cm nur ein Teil der Plattenfläche für das zweidimensionale Auftrennen von Analysenrückständen benötigt. Außerhalb dieser Flächen, d. h. also neben den zu erwartenden Ziellinien bleibt sowohl in Richtung R_1 als auch R_2 genügend Platz für den eindimensionalen Lauf von bekannten Vergleichssubstanzen (siehe auch Abbildung 2).

Die Wahl dieses zweidimensionalen Verfahrens schließt außer der Gewinnung möglichst vieler Informationen in einem Arbeitsgang noch einen weiteren Vorteil ein. Die bei einer therapeutischen Dosierung vorliegenden Blutkonzentrationen der Medikamente sind sehr niedrig. Eine Aufarbeitung einer Blutmenge von ca. 4 ml, wie sie als Restblut der Blutprobe nach Alkoholbestimmung anfällt, läßt deshalb nur geringe Substanzmengen erwarten. Die Verluste, die während eines Analysenganges zwangsläufig eintreten, müssen durch Einschränkung der Analyse auf die notwendigsten, einzelnen Schritte möglichst klein gehalten werden. Die Elution einer Substanz aus einem Chromatogramm geht aber immer mit einem Verlust einher. Durch die Anwendung der zweidimensionalen Methode wird dieser Schritt umgangen.

Mit der zweidimensionalen Technik der Chromatographie werden aber auch Nachteile eingehandelt. So ist erstens die Anzahl der benötigten Platten bei einer Serienuntersuchung von Blutproben auf Arzneistoffe viel höher als bei Anwendung der eindimensionalen Technik. Pro Blutprobe werden zwei Platten benötigt, da nur ein Analysenrückstand auf einer Platte aufgetrennt werden kann. Bei Anwendung der eindimensionalen Technik können auf einer Platte aber mindestens vier Analysenrückstände aufgetragen werden.

Zweitens ist es nicht möglich, eine halbquantitative Bestimmung der gefundenen Substanzmengen mit Hilfe eines Vergleiches der Fleckengröße der zu identifizierenden mit bekannten Ver-

gleichssubstanzen auf dem Chromatogramm durchzuführen. Durch das Entwickeln der Chromatogramme in der zweiten Richtung diffundieren die Substanzen über eine größere Fläche (RANDERATH). Die Vergleichslösungen laufen aber nur in einer Richtung mit, so daß für den halbquantitativen Vergleich der Fleckengröße die notwendigen, gemeinsamen Voraussetzungen fehlen. Auch hier soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß es bei der hier vorliegenden Fragestellung nicht darauf ankam, eine quantitative Bestimmung der Arzneistoffe im Blut durchzuführen, sondern allein der Nachweis von angeblich eingenommenen Medikamenten im Blut zu führen war. Dieser Nachteil brauchte also hier nicht berücksichtigt zu werden.

Unbedingt beachtet werden muß aber, daß die Faktoren, von denen die Reproduzierbarkeit der R_f -Werte bei der eindimensionalen Chromatographie abhängig sind, bei der zweidimensionalen Technik verstärkt zu berücksichtigen sind. Beschickung und Gebrauch der Kammern sollten deshalb möglichst immer in gleicher Reihen- und Zeitfolge geschehen. Auch die Trocknung der Chromatogramme - 10 Minuten unter der Warmluft eines Föhns - zwischen der Chromatographie in Richtung R_1 und R_2 muß immer in identischer Weise vorgenommen werden.

Der größere Aufwand der zweidimensionalen Technik wurde nur bei der Auftrennung von Analysenrückständen derjenigen Blutproben angewandt, in denen ein Medikament vorliegen sollte. Für die Gruppe der Vergleichsfälle mit negativer Medikamentenangabe wurde zur Auftrennung der Analysenrückstände das eindimensionale Verfahren gewählt. Fanden sich dabei Anzeichen für das Vorliegen von Medikamenten, so wurden die betreffenden Flecke eluiert und erneut chromatographiert.

4. Wahl der Laufmittelgemische

Zur Auftrennung der Neutralstoffe und der sauren Arzneistoffe wurden die von POSCH angegebenen Laufmittelsysteme übernommen. Er benutzt zur Trennung der Neutralstoffe folgende drei Systeme:

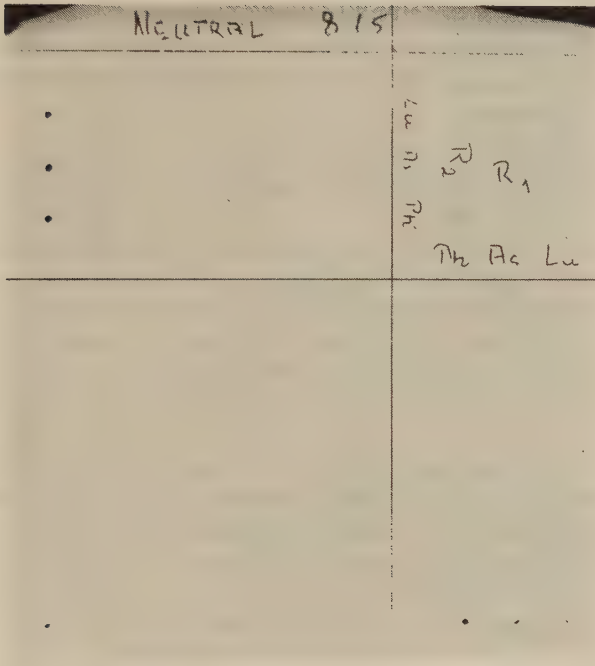


Abb. 3: Aufgetragenes, zweidimensionales Chromatogramm. R_1 : erste Laufrichtung, R_2 : zweite Laufrichtung. Im Protokoll wurde eine Einnahme von 3 Tbl. Dolviran^R angegeben. Links unten ist der bei der neutralen Ausschüttelung gewonnene Rückstand aufgetragen. Als Vergleichssubstanzen wurden verwendet: Ph: Phenacetin, As: Aspirin^R, Lu: Luminal^R.
(Photo: Leica, Elmar 1:3,5/65, Abstand 45 cm, Blende 8, 0,2 s)

I Chloroform/Aceton/25 %iger Ammoniak	100/5/10
II Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Aceton/ Ameisensäure	60/40/5/4
III Chloroform/Aceton	90/10

Für die Auftrennung saurer Substanzen benutzt er folgende Laufmittelgemische:

I Chloroform/Aceton/ 25 %iger Ammoniak	100/5/10
II Chloroform/iso-propanol/25 %iger Ammoniak	75/25/10
III Chloroform/Aceton	90/10

Bis auf die unter II aufgeführten Laufmittelsysteme kommen sowohl für die Trennung der neutralen sowie der sauren Arzneistoffe dieselben Laufmittelsysteme zur Anwendung. Insgesamt aber werden nur vier verschiedene Systeme benutzt.

Bei der Anwendung der zweidimensionalen Dünnschicht-Chromatographie können alle vier R_f-Werte einer Substanz nach Auftrennung der beiden Analysenrückstände, in denen sowohl die sauer als auch die neutral extrahierten Arzneistoffe vorhanden sind, sofort ermittelt werden.

Zur Auftrennung der Analysenrückstände aus neutralem Milieu werden für die Laufrichtung R₁ das Laufmittelsystem Chloroform/Aceton/Ammoniak und für R₂ Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Aceton/Ameisensäure kombiniert. Bei den aus saurem Milieu extrahierten Stoffen kamen für die Richtung R₁ das System Chloroform/iso-propanol/Ammoniak und für R₂ Chloroform/Aceton zur Anwendung. Ein aufgetragenes Chromatogramm zeigt die Abbildung 3. In der Tabelle XI sind die in dieser Untersuchung einbezogenen Arzneistoffe nach der Höhe ihres R_f-Wertes in dem Laufmittelgemisch Chloroform/Aceton/Ammoniak eingeordnet.

Tabelle XI: Rf-Werte der Arzneistoffe, geordnet nach der Höhe des Rf-Wertes im Laufmittelgemisch I. I: Chloroform/Aceton/ 25% Ammoniak (100/5/10), II: Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Aceton/Ameisensäure (60/40/5/4), III: Chloroform/iso-Propanol/ 25% Ammoniak (75/25/10), IV: Chloroform/Aceton (90/10). ^{x)} neben der aufgeführten Substanz finden sich in diesen Handelspräparaten noch andere Spezialitäten.

Internationaler Name bzw. systemat. Name	Handelsname	100facher Rf-Wert in			
		I	II	III	IV
Acetylsalicylsäure	Aspirin ^R	0	28	0-5	0
Phenylbutazon	Butazolidin ^R	0	9	8	52
Aprobarbital	Allional ^R	0	17	47	30
Propallylonal	Noctal ^R	0	15	38	34
Brallobarbital	Vesparax ^{R x)}	0	16	26	36
Phenobarbital	Luminal ^R	0	17	16	23
Butabarbital	Neravan ^R	0	18	54	31
Na-Salz d. Butyl-brom- allyl-barbitursäure	Pernocton ^{R x)}	0	21	48	39
Heptabarbital	Medomin ^R	0-2	17	48	30
Äthylcrotylbarbitursäure	Melidorm ^R	0-2	17	50	33
Vinylbital	Speda ^R	0-2	15	35	31
Barbital	Veronal ^R	0-2	11	30	24
Cyclobarbital	Phanodorm ^R	0-3	16	40	29
Ca-Salz d. Amyl-allyl- barbitursäure	Tempidorm ^{R x)}	0-4	27	55	46
Butalbital	Optalidon ^{R x)}	0-6	12	51	35
Salicylamid	Salimed ^{R x)}	0-7	19	27	22
Paracetamol	ben-u-ron ^R	0-8	0-5	48	6

Fortsetzung der Tabelle XI:

Internationaler Name bzw. systemat. Name	Handelsname	100facher Rf-Wert in			
		I	II	III	IV
Phenytoin	Zentropil ^R	4-5	26	60	27
Cyclohexenyl-äthyl- barbitursäure	Tempidorm ^{R x)}	4	18	36	28
Butobarbital	Soneryl ^R	5	15	45	36
Pentobarbital	Repocal ^R	6	13	56	37
Buthalital-Natrium	Baytinal ^R	6	36	55	67
Secobarbital-Natrium	Vesparax ^{R x)}	7	22	54	43
Cyclopentenyl-allyl- barbitursäure	Cyclopal ^R	7	24	50	33
Meproamat	Cyrpon ^R	9	7	73	5
Na-Salz d. 5-Äthyl-5- (butyl-(2))-2-thiobar- bitursäure	Inactin ^R	10	35	59	64
Methitural	Thiogenal ^R	10	62	71	84
Methylphenobarbital	Prominal ^R	14	30	58	57
Thiopental	Trapanal ^R	16	39	65	67
Hexobarbital	Evipan ^R	18	26	79	47
Bromisoval	Bromural ^R	35	35	88	16
Phenyl-dimethylpyraz. salic.	Spalt Tabletten ^{R x)}	47	5	93	8
Pyrithyldion	Persedon ^R	50	14	86	22
Ethinamat	Valamin ^R	56	30	90	40

Fortsetzung der Tabelle XI:

Internationaler Name bzw. systemat. Name	Handelsname	100facher Rf-Wert in			
		I	II	III	IV
Phenazon	Antipyrin ^R	62	0-7	91	8
Phenacetin	Gelonida ^{R x)}	63	14	89	20
Methyprylon	Noludar ^R	64	35	86	18
Acetcarbromal	Abasin ^R	65	38	96	43
Mephentoin	Mesantoin ^R	66	42	96	56
Acetanilid	Antifebrin ^R	67	17	87	23
Carbromal	Adalin ^R	70	50	91	38
Bromdiäthyl-isopropyl- acetylcarbamid	Nocturetten ^R	74	33	12	38
Coffein	Coffeemed ^{R x)}	78	9	92	8
Glutethimid	Doriden ^R	83	38	99	42
Reserpin	Sedaraupin ^R	90	0	93	0
Methaqualon	Revonal ^R	90	18	97	51
Amidopyrin	Pyramidon ^R	90	0	95	9
Propyphenazon	Saridon ^{R x)}	93	14	98	41

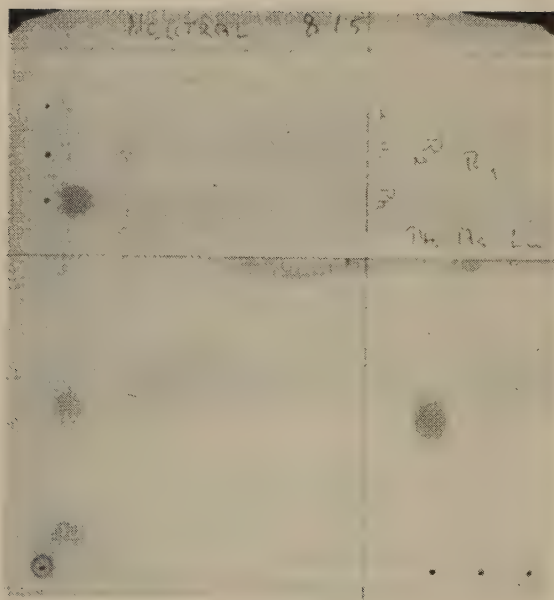


Abb. 4: Entwickeltes Chromatogramm im UV-Licht. Laufmittel für R_1 : Chloreform/Aceton/25 % Ammoniak (100/5/10) und für R_2 : Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Aceton/Ameisensäure (60/40/5/4). Abkürzungen: s. Abb. 3. (Photo: Leica, Elmar 1:3,5/65, Abstand 35 cm, Blende 8, 30 sec)

5. Sichtbarmachung und Identifizierung der Substanzflecke auf dem Chromatogramm.

Neben den R_f -Werten wurden zur Identifizierung der Substanzen verschiedene physikalische und chemische Eigenschaften überprüft. Auf die Sichtbarmachung organischer Substanzen mit Hilfe der UV-Lampe wurde schon weiter oben etwas näher eingegangen. Die einzelnen Substanzen können durch Absorption nach Zusatz fluoreszierender Indikatorstoffe zu dem Kieselgel oder durch eigene Fluoreszenz sichtbar gemacht werden. Dies geschieht unter der UV-Lampe bei $254\text{ m}\mu$ und $350\text{ m}\mu$. Die Substanzen erscheinen als dunkle Flecken oder leuchten in ihrer spezifischen Farbe (Abbildung 4).

Diese Fleckbildung der Substanzen wird noch unter der UV-Lampe mit einer feinen Nadel umfahren oder umpunktiert. So können die Chromatogramme nachher bei normalem Tageslicht zur R_f -Bestimmung ausgemessen werden (Abbildung 5). R_f -Werte und die unter der UV-Lampe gezeigten physikalischen Eigenschaften lassen Rückschlüsse auf das Vorliegen einer bestimmten Substanz zu. Die Spezifität der gefundenen Substanz wird mit Hilfe chemischer Sprühreagenzien geprüft (Abbildung 6).

Zur Feststellung der Absorption bei $254\text{ m}\mu$ und der Fluoreszenz bei $350\text{ m}\mu$ wurden 20 Mikrogramm der betreffenden Substanzen auf Kieselgelplatten aufgetragen, die mit dem Kieselgel DSF-5 der Firma Camag beschichtet worden waren. Die so beschichteten Platten wurden in einem der vier Laufmittelgemische entwickelt und anschließend unter der UV-Lampe betrachtet.

Eine Fluoreszenz bei $354\text{ m}\mu$ war nur in zwei Fällen zu beobachten: Aspirin fluoresziert bläulich und Reserpin leuchtend gelb.

Keine Absorption bei $254\text{ m}\mu$ zeigten folgende Substanzen: Ethinamat, Methypyrion und Meproamat. Nur wenig absorbierten:

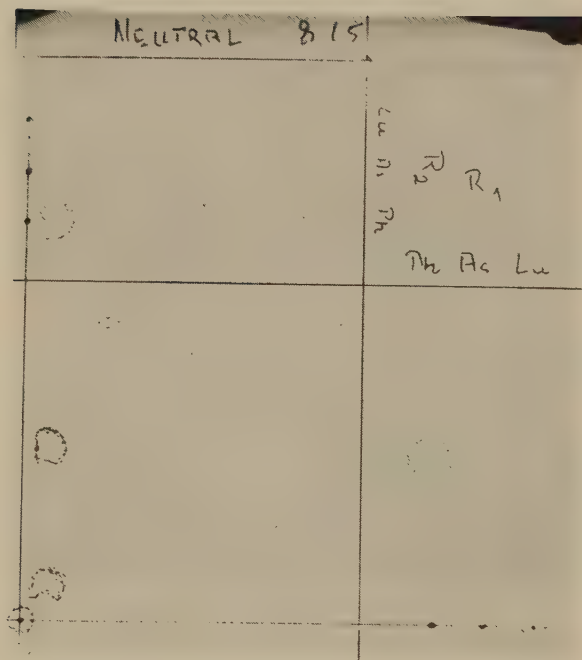


Abb. 5: Ausgewertetes Chromatogramm. Der aufgetrennte Analysenrückstand hat folgende Rf-Werte: 87-24, 51-8, 12-8, 0-0. Die Vergleichssubstanzen: Phenacetin 50-9, Aspirin^R 0-26, Luminal 0-6. Der erste Rf-Wert gibt den Rf-Wert im Laufmittel in Richtung R₁, der zweite im Laufmittel für R₂ an. (Photo: wie Abb. 3)

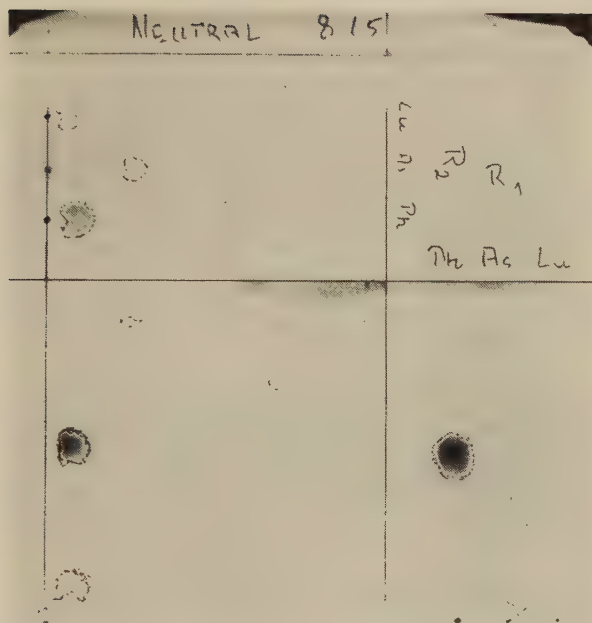
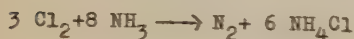


Abb. 6: Angesprühtes Chromatogramm. Die Dünnschichtplatte wurde mit dem Reagens nach RANDERATH angesprüht. Positive Reaktionen (braune Fleckbildung) zeigen folgende R_f-Werte: vom aufgetrennten Analysenrückstand 51-8, o-o (sehr geringe Farbbildung); von den Vergleichssubstanzen 50-9 (Phenacetin) und Ziel-o (unbekanntes Zersetzungsprodukt des Aspirins^R). (Photo: wie Abb. 3)

Butabarbital, Cyclobarbital, Pentobarbital, Carbromal und seine Derivate.

Zur Sichtbarmachung auch dieser Substanzen wurde das von POSCH angegebene α -Naphthoflavin-Reagens benutzt. Es handelt sich um ein universal anwendbares Reagens für saure und neutrale Arzneistoffe. Die Chromatogramme werden mit Chlorgas behandelt und anschließend mit einem Chlor nachweisenden Reagens besprüht. Bei der Einwirkung von Chlorgas auf N-haltige Substanzen werden labile N-Cl-Verbindungen gebildet. Gleichzeitig entstehen im Chromatogramm O-Cl-Verbindungen, die durch eine nachfolgende Behandlung mit Warmluft wieder zerstört werden. Das Chlor wird aus den labilen N-Cl-Verbindungen durch Einwirkung einer Kaliumjodidlösung freigesetzt. Dabei entsteht elementares Jod, das mit α -Naphthoflavin (7, 8-Benzoflavin) zu einer blauvioletten Adsorptionsverbindung reagiert.

Wurden die Chromatogramme in ammoniakhaltigen Fließmitteln entwickelt, so müssen diese Platten für eine halbe Stunde im Trockenschrank auf 120°C erhitzt werden. Nach HAIS und MACPEK läuft nämlich zwischen Chlor und Ammoniak folgende Reaktion ab:



Durch die halbstündige Erhitzung der Platten werden Reste des Ammoniaks aus den Chromatogrammen ausgetrieben. Anschließend werden die Platten mit ein wenig destilliertem Wasser besprüht und unter dem Föhn so weit getrocknet, daß keine Transparenz mehr sichtbar ist

Die gesuchten Stoffe erscheinen als blauviolette Flecken auf schwachrotem Untergrund. Die entstehende Färbung ist sehr unbeständig, so daß die Flecken sofort markiert werden müssen. Auch reagieren geringste Verunreinigungen mit diesem Reagens. Ein Übersprühen der Chromatogramme mit einem anderen

Reagens zur Spezifizierung der gefundenen Substanzen ist nicht mehr möglich. Dafür ist das Reagens sehr empfindlich. Die Nachweisgrenzen liegen für die meisten Barbiturate bei 1 μg und für die meisten Neutralstoffe bei 0,1 μg (POSCH).

Das α -Naphthoflavon-Reagens gelangt in folgenden Fällen zur Anwendung:

1. Medikamenteneinnahme verneint.
2. Medikamenteneinnahme bejaht, der Name des Medikamentes wurde aber nicht angegeben.
3. Das eingenommene Medikament ist namentlich bekannt.
Die Wirkstoffkomponente des Medikamentes hat nicht die physikalische Eigenschaft, unter der UV-Lampe bei 254 und 350m μ zu fluoreszieren und zu absorbieren.
4. Die Wirkstoffkomponenten des angegebenen Medikamentes rufen unter der UV-Lampe eine Fleckbildung hervor.
An den entsprechenden Stellen im Chromatogramm findet sich aber keine entsprechende Fleckbildung. Es besteht die Möglichkeit, daß die Substanzen in zu geringen Mengen vorliegen, so daß sie mit der physikalischen Nachweismethode nicht auffindbar sind, mit dem α -Naphthoflavon-Reagens aber noch nachgewiesen werden können.

Der spezifische Nachweis der sauren und neutralen Substanzen bereitet aber nicht geringe Schwierigkeiten. Es muß von den Nachweisreagenzien gefordert werden, daß sie eine große Spezifität und eine hohe Empfindlichkeit besitzen. Bis heute gibt es aber noch kein Reagens, das die genannten Forderungen erfüllt und mit dem alle Arzneistoffe einer Gruppe nachgewiesen werden könnten. Auf der einen Seite sind die Substanzen zu verschiedenartig, auf der anderen Seite mit körpereigenen Substanzen zu ähnlich, die sich in den Extrakten aus biologischen Flüssigkeiten als Verunreinigungen befinden. Eine Identifizierung einer Substanz ist demnach nur dann möglich, wenn die gefundenen Rf-Werte, die Absorptions- oder Fluoreszenzfähigkeit und die chemischen Reaktionsmöglichkeiten

der gefundenen mit den tatsächlichen Merkmalen einer Substanz übereinstimmen. Da die zu identifizierenden Substanzmengen aber in zu geringem Ausmaße vorliegen und die chemischen Nachweisreagenzien oft nicht kombiniert, d. h. nacheinander angewandt werden können, ist es bei fehlender Namensangabe der eingenommenen Medikamente meistens nicht möglich, eine gefundene Substanz mit ausreichender Sicherheit zu verifizieren. Sicher wird es dem Erfahrenen manchmal gelingen, eine Substanz zu klassifizieren und manchmal auch zu identifizieren, wenn wenigstens ein Anhaltspunkt wie der Anwendungsbereich des Medikamentes angegeben ist. Sonst werden oft nur Anzeichen für das Vorliegen eines Medikamentes gefunden werden können. Zu einer weiteren, eindeutigeren Identifizierung müßten wenigstens bei dem bisherigen Stande der Nachweisteknik mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie größere Mengen an Körperflüssigkeiten zur Verfügung stehen, wenn auf die aufwendigen Zusatzverfahren wie UV- und IR-Spektrophotometrie verzichtet werden soll. In diesem Zusammenhang sei auch nochmals auf die unterschiedliche Pharmacodynamik einzelner Substanzen und die Vielfältigkeit ihrer Metabolitenbildung hingewiesen, für deren sichere Identifizierung noch viele Voraussetzungen fehlen.

Im Nachfolgenden werden die einzelnen Sprühreagenzien genannt, mit denen die Gruppenzugehörigkeit der Substanzen geprüft worden ist. Zum Nachweis der Barbiturate und deren Abbauprodukte wurde die von DEININGER angegebene, gesättigte, wässrige Quecksilber-I-Nitratlösung benutzt. Dabei entstehen weißliche, graue bis schwarze Flecken. Diese Reaktion ist unspezifisch und es können neben den Barbituraten und seinen Abbauprodukten folgende Substanzen nachgewiesen werden: Hydantoine, Glutethimid, Ethinamat, Carbro-mal, Sulfonamide, Phenazon, Phenylbutazon und auch Abbauprodukte von Methyprylon, Pyrrithyldion und Pyrazolonen (DEININGER, FREI 1958, POSCH).

Die Nachweisgrenze liegt für die Barbiturate und die Hydantoine bei 5 bis 10 μg , für Glutethimid und Ethinamat bei 3 - 5 μg , für die N-methylierten Barbiturate bei 50 μg . Dieser Nachweis

ist nach FREY und eigenen Untersuchungen empfindlicher als der Nachweis im UV-Licht. Um die Nachweisgrenze der N-methylierten Barbiturate zu erniedrigen, wurde von SUNSHINE und Mitarbeiter vorgeschlagen, eine Diphenylcarbazonlösung (5 mg in 50 ml Chloroform) nachzusprühen. So gelingt es, die N-methylierten Barbiturate bis zu einer Menge von $10\mu\text{g}$ nachzuweisen. Auch wird dadurch die Farbintensität der anderen Substanzen vertieft. Cyclobarbitol und Barbiturate mit einer Allylgruppe geben tiefblaue Flecken, die anderen violette (CURRY 1961, STOLMAN 1965, POSCH). Als drittes Reagens wird eine 0,1 n KMnO_4 -Lösung auf die dünn-schicht-chromatografische Platte gesprüht, um die ungesättigt substituierten Barbiturate und Thiobarbiturate als gelbe Flecken sichtbar zu machen (STOLMAN 1965). Das Phenylcarbazon- und KMnO_4 -Reagens reagieren auch mit Verunreinigungen aus biologischem Material, so daß die Extrakte besonders gut gereinigt sein müssen.

Ein spezifischer Nachweis wurde von WEICHSEL angegeben. Er wandelte die von HANDORF (1922) angegebene Murexidbildung von Barbitursäurederivaten, die von FREY (1959) auf ihre Spezifität geprüft worden ist, für die Anwendung auf die Dünnschicht-Chromatographie ab. N-methylierte Barbiturate reagieren allerdings nicht. Die Nachweisgrenze für Barbiturate und Thiobarbiturate soll bei diesem Reagens bei $5\mu\text{g}$ liegen. Es gelang bei den dieser Arbeit zugrundeliegenden Versuchen nicht, diese Nachweisgrenze zu erreichen.

Bromharnstoffderivate und bromhaltige Barbiturate werden mit einem von FEIGL angegebenen Reagens nachgewiesen. Es besteht aus zwei Anteilen. Zuerst wird auf die Platten eine 0,1 %ige Fluoresceinlösung und danach eine essigsäure Wasserstoffperoxydlösung (H_2O_2 zu Eisessig 1:1) gesprüht. Die Platten werden 20 Minuten bei 80°C im Trockenschrank erhitzt. Bromhaltige Verbindungen erscheinen als rote Flecken. Die Nachweisgrenze liegt bei $10\mu\text{g}$.

Mit p-Dimethylaminobenzaldehyd entstehen in stark saurer Lösung aus primären Aminen gelb gefärbte SCHIFF'sche Basen. Die Dünnschichtplatten werden mit diesem EHRLICH'schem Reagens besprüht und anschließend eine halbe Stunde im Trockenschrank auf 100° C erhitzt. Es bilden sich intensiv gelb gefärbte Flecken bei Vorliegen von Mebroamat, Phenacetin, Paracetamol und Phenylbutazon. Die Nachweisgrenze liegt bei 5 bis 10 μ g. (POSCH).

Veresterte Phenole werden durch Einwirken von Hitze und konzentrierter Salzsäure hydrolysiert. Die freien phenolischen Hydroxylgruppen bilden mit Eisen-III-Sulfat farbige Komplexsalze. Nach einem differenten Reaktivschema reagieren auch andere Verbindungen, z. B. Pyrazolone, Acetylsalicylsäure reagiert mit einer violetten Farbbildung, ebenso Pyramidon, und Salicylamid, Phenacetin ist bläulich, Phenazon, Acetanilid, Propyphenazon und Phenyl-Dimethylpyraz. Salic. werden rot-braun. Die Nachweisgrenzen liegen bei 5 bis 10 μ g.

EHRLICH's Reagens und Eisen-III-Chlorid-Reagens können miteinander kombiniert werden, d. h. nach dem Besprühen der Dünnschichtplatte mit EHRLICH's Reagens ist eine nachfolgende Anfärbung der Substanzen mit Hilfe des Eisen-III-Chlorid-Reagens noch möglich.

Mit DRAGENDORFF's Reagens in der Modifikation nach MUNIER bilden viele N-haltige Verbindungen intensiv gefärbte Produkte. Es besteht aus einer essigsauen Wismuthitrat-Kaliumjodid-Lösung. Pyramidon wird ziegelrot und Antipyrin orange. Die Nachweisgrenze liegt bei 10 μ g.

Mit einem von RANDERATH angegebenen Reagens können Purine und Phenazone nachgewiesen werden. Es besteht aus zwei Anteilen. Zuerst wird die Dünnschichtplatte mit einer Jod-Kaliumjodid-Lösung angesprüht. Danach folgt eine salzsaure Äthanollösung. Es entstehen braune Flecken. Der Nachweis ist sehr empfind-

lich und liegt bei $1\mu\text{g}$. Außer diesen von RANDERATH angegebenen Substanzen reagieren Acetylsalicylsäure, Phenazon, Phenacetin, Acetanilid, Amidopyrin und Propyphenazon. Die Nachweisgrenze ist für diese Substanzen etwas höher.

Methypylon wird mit einem Natrium-Nitroprussid-Reagens nachgewiesen. Die Dünnschichtplatte wird zuerst mit einer 1 %igen Natrium-Nitroprussid-Lösung, danach mit 20 %iger Natronlauge angesprüht. Methypylon reagiert mit brauner Fleckbildung. Die Nachweisgrenze liegt bei $5\mu\text{g}$ (pers. Mitteilung von BRAHM-VOGELSANGER, Institut f. Ger. Med., Mainz).

6. Auswertung der Chromatogramme

Bei der Auswertung der Chromatogramme mußte besonders die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß bei der Extraktion aus biologischen Flüssigkeiten Verunreinigungen durch die Analyse mitgeschleppt wurden.

POSCH hat bei der Entwicklung seines Verfahrens zum Nachweis von Arzneimitteln in geringen Blutmengen besonders großen Gewicht auf die Ausscheidung von Verunreinigungen gelegt. Dennoch finden sich im Analysenrückstand sicher negativer Blutproben eine Menge verschiedener, organischer Substanzen.

Anhand der dünn-schicht-chromatografischen Auftrennung von 200 Blutproben mit negativer Medikamentenangabe konnte gezeigt werden, daß die Verteilung der Verunreinigungen immer dieselbe ist. Besonders eindrucksvoll wird dieser Umstand, wenn die Extrakte mehrerer Blutproben auf eine Platte aufgetragen werden. Die Verunreinigungen zeigen sich dann in gleicher Höhe bandförmig über die ganze Glasplatte hinweg angeordnet. Die Anordnung dieser Verteilung ist in den einzelnen Laufmittelsystemen recht unterschiedlich. Mit dem Laufmittelsystem Chloroform/Aceton/Ameisensäure verteilen sich die Verunreinigungen über die ganze Laufstrecke, mit

Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Aceton/Ameisensäure nur im unteren Drittel, mit Chloroform/iso-Propanol/Aceton sogar nur auf den untersten 10 mm und ganz oben an der Ziellinie, mit Chloroform/Aceton spärlich ausgebildet in der ersten Hälfte.

Die Verunreinigungen können teilweise bei 254 m μ absorbieren und gelblich-bräunlich bei 350 m μ fluoreszieren. Da bei den in dieser Arbeit untersuchten Substanzen keine dabei war, die gelblich-bräunlich fluoresziert, war die Unterscheidung zwischen Verunreinigung und eventuellem Medikamentenrest nicht so sehr schwierig.

Etwas schwieriger ist diese Unterscheidung bei Anfärbung der Dünnschichtplatten mit d-Napthoflavin-Reagens. Seine Empfindlichkeit läßt mehr Verunreinigungen sichtbar werden, als unter der UV-Lampe erkennbar waren. Für diese Unterscheidung hilft die Kenntnis über die immer wiederkehrende Verteilung der Verunreinigungen. Eine Reaktion mit dem Quecksilber-I-Nitrat-Reagens findet sich am Startpunkt. Es handelt sich in diesem Falle um am Start sitzengebliebene organische Substanzen. Eine Anfärbung mit anderen Ansprühreagensen trat nicht ein.

Aber auch das Kieselgel selbst besitzt irgendwelche Verunreinigungen. Werden Kieselgelplatten leer entwickelt, so wandern diese Verunreinigungen bis zur Ziellinie, wo sie durch ihre Anhäufung im UV-Licht als dunkle Flecken dominieren.

Eine andere Frage war, ob durch die Zersetzung des Blutes in dem Zeitraum zwischen Blutentnahme und dem Medikamentennachweis im Blut zusätzliche Stoffe entstehen, die als Verunreinigungen das Analysenergebnis stören könnten. Dazu wurden Blutproben von 20 Versuchspersonen entnommen, die in den letzten 48 Stunden keine Medikamente eingenommen hatten.

Die eine Hälfte des Blutes wurde sofort analysiert. Die andere Hälfte wurde eine Woche lang bei normaler Zimmertemperatur (Durchschnittstemperatur von $24,4^{\circ}\text{C}$) gelagert, ehe sie der Analyse unterworfen wurde. Es zeigte sich, daß keine auffälligen, zusätzlichen Verunreinigungen durch die Zersetzung des Blutes auftraten.

Zur Auswertung der Chromatogramme werden zuerst im UV-Licht die Rf-Werte der UV-absorbierenden Flecken festgestellt. Zeigte sich dabei, daß diese Rf-Werte mit den in Frage kommenden Vergleichssubstanzen identisch sind, wird mit einem spezifischen Sprühreagens angesprüht. Sind keine Flecken im UV-Licht an den in Frage kommenden Stellen festzustellen, wird mit α -Naphthoflavin-Reagens angesprüht, um auch noch kleinste evtl. vorhandene Substanzmengen auf dem Chromatogramm sichtbar werden zu lassen. Dieses Reagens wird auch immer dann angewandt, wenn keine genaue Medikamentenangabe im Protokoll gemacht worden ist, sondern nur die Medikamentenart wie "Schlafmittel" mitgeteilt worden ist. Damit werden auch die Substanzen erfaßt, die keine Absorption im UV-Licht zeigen und somit ihrer Detektion durch die UV-Lampe entgehen würden.

Ein Medikamentennachweis wird dann mit "positiv" bezeichnet, wenn in beiden Chromatogrammen oder in einem allein eine in dem angegebenen Medikament vorkommende Substanz durch seine entsprechenden Rf-Werte und dem Nachweis durch Sprühreagenzien identifiziert werden kann. Finden sich in beiden Chromatogrammen Rf-Werte, die charakteristisch für eine in dem angegebenen Medikament vorkommende Substanz ist, d. h. es liegen vier entsprechende Rf-Werte vor, der Nachweis der Substanz läßt sich aber wegen der zu gering vorliegenden Menge und der zu geringen Empfindlichkeit mit Hilfe der Sprühreagenzien nicht erbringen, so wird auch diese Probe der "positiven" Gruppe zugerechnet.

Kann aber eine angegebene Substanz nur in einem Chromatogramm mit Hilfe der UV-Lampe oder des α -Naphthoflavin-Reagens an

seinen entsprechenden Rf-Werten sichtbar gemacht werden, so wird diese Probe mit "fraglich" bewertet. Diese Bewertung wurde auch in den Fällen vorgenommen, in denen die Chromatogramme auffallend viele Rf-Werte zeigten, deren Bestimmung mit Sprühreagensien allerdings nicht weiter möglich war. Es handelte sich hierbei um Metaboliten, deren genaue chemische Struktur und spezieller Nachweis nicht genügend bekannt sind. Die Möglichkeit, daß es sich hierbei um Verunreinigungen aus den biologischen Extrakten handelte, wurde nach den für die Verunreinigungen geltenden Kriterien geprüft und dann ausgeschlossen. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß diese Bewertung nur mit größter Zurückhaltung und nur nach längerer Erfahrung mit der Auswertung von Analysenrückständen mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie vorgenommen werden darf.

Alle anders ausfallende Chromatogramme wurden mit "negativ" bewertet.

e) Experimentelles

1. Arbeitsanleitung für den Analysengang

4 bis 5 g Blut werden mit 4 g Kieselgur in einem Porzellantiegel verrieben. Unter weiterem Verreiben wird 1 ml 10% iges Natriumhydrogensulfat tropfenweise hinzugefügt.

Das Ganze wird mit 50 ml Aceton 1 Min. homogenisiert. Das Homogenisat wird in ein Becherglas geschüttet, der Homogenisator mit 50 ml Aceton nachgespült. Die beiden Acetonlösungen werden vereinigt und 12 Stunden zugedeckt stehen gelassen (am besten über Nacht).

Das Homogenisat wird 15 Min mechanisch gerührt. Die festen Bestandteile lässt man absitzen, der Überstand wird durch ein Blaubandfilter hart filtriert. Der Rückstand wird mit 50 ml Aceton nochmals 5 Min mechanisch gerührt, filtriert und mit dem ersten Acetonauszug vereinigt.

Der Acetonauszug wird bei einem Vakuum von 90 bis 100 mm Hg-Säule und einer Temperatur von 40° C bis auf 4 - 5 ml eingengt (Dauer ca 45 Min). Der eingengte Rückstand wird in ein Abdampfschälchen überführt. Der zum Einengen benutzte Glaskolben wird jeweils zweimal mit je 5 ml Aceton und je 10 ml Aqua dest. ausgewaschen. Die Waschflüssigkeit wird mit in das Abdampfschälchen gegeben.

Die Lösung wird mit Molybdänsäure auf pH 3 - 4 angesäuert (ca 5 - 6 gtt) und 20 Min auf einem Wasserbad bei ca 90° C erhitzt. Anschließend wird in einem Kühlschrank auf ca 5° C abgekühlt und die Lösung durch ein Blaubandfilter hart filtriert.

Das Filtrat wird mit 5 ml gesättigter Bleinitratlösung versetzt, kurz geschüttelt und mit 10 ml Pufferlösung von einem pH von 10,7 neutralisiert. Die Suspension wird 3 Min geschüttelt und danach halbiert.

Die eine Hälfte wird sofort zweimal 5 Min mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge werden durch ein Blaubandfilter hart filtriert und in einem Abdampfschälchen vereinigt. Die Auszüge dampfen bei normaler Zimmertemperatur und ohne jeden Zug uterm Abzug ein. Sind sie bis auf ca 10 ml eingengt, werden sie in kleinere Schälchen überführt, ein Tropfen Aqua dest. hinzugefügt und nun am besten über Nacht gänzlich eingetrocknet.

Die andere Suspensionshälfte wird mit konzentrierter Phosphorsäure auf pH 3 angesäuert (ca 6 gtt), mit 10 ml 10% iger Zinksulfatlösung versetzt und durch ein Blaubandfilter hart filtriert. Das Filtrat wird zweimal 5 Min mit 25 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge werden in derselben Weise wie oben erst eingengt und danach völlig eingetrocknet.

Der bei der neutralen Ausschüttelung gewonnene Rückstand wird auf einer Dünnschichtplatte aufgetragen und zweidimensional in den Systemen Chloroform/Aceton/25% Ammoniak 100/5/10 und Tetrachlorkohlenstoff/Dichlormethan/Aceton/Ameisensäure 60/40/5/4 entwickelt.

Der bei der sauren Ausschüttelung gewonnene Rückstand wird ebenfalls auf eine Dünnschichtplatte aufgetragen und entwickelt. Die Laufmittelsysteme sind hierfür Chloroform/iso-Propanol/25% Ammoniak 75/25/10 und Chloroform/Aceton 90/10.

2. Herstellung der Dünnschichtplatten

Zur Herstellung von 20 Dünnschichtplatten wurden zweimal je 60 g Kieselgel mit UV-Indikator mit jeweils 100 ml Aqua dest. in einem Plastikbecher bis zum ersten Abbinden geschüttelt. Die beiden Kieselgelaufschlammungen werden in einem Porzellantiegel vereinigt und bis zum weiteren Abbinden miteinander verrührt. In einzelnen kleinen Portionen wird das Kieselgel in den Graben gegeben, der auf dem Beschichtungsgerät der Fa. Camag eingelassen ist. Zum Beschichten werden die Glasplatten

unter dem Graben hindurchgeschoben.

Die Schichtdicke wird durch die eine Grabenwand reguliert, die durch zwei seitwärts justierte Kugeln auf ein 0,3 mm über der Plattenebene erhöhtes Niveau eingestellt ist.

Die feuchten Platten werden bei normaler Temperatur getrocknet, danach gesäubert und anschließend für eine halbe Stunde bei 110° C im Trockenschrank aktiviert.

Die so behandelten Platten wurden bei Zimmertemperatur unter einem Schutzgefäß aufbewahrt, um sie vor dem Verstauben zu behüten. Beim Gebrauch von Platten wurde die jeweilige Menge kurz vorher nochmals im Trockenschrank für eine halbe Stunde bei 110° C aktiviert.

3. Herstellung der zweidimensionalen Chromatogramme

Auf die kurz vorher aktivierten Platten wird unten links 1,5 cm vom Glasrand entfernt der Analysenrückstand aufgetragen.

Ist das eingenommene Mittel namentlich im Protokoll aufgeführt, so wird in einem Abstand von mindestens 11 cm rechts daneben die Vergleichssubstanz in einer Menge von 20 µg aufgetragen. Über diesen Startpunkten wird in einem Abstand von 10 cm die Ziellinie gezogen. Links über der Ziellinie wird nun zum zweiten Mal die Vergleichssubstanz aufgebracht. Darüber wird ca 2 cm vom oberen Glasrand entfernt noch eine zweite Linie gezogen, um die Lauffläche des Chromatogramms von einem schmalen Streifen abzutrennen, der zum Beschriften und zum Anfassen dient.

War der Name des Medikamentes nicht angegeben sondern nur das Anwendungsgebiet wie "Schlafmittel" oder "Schmerztabletten", so werden rechts unten vier verschiedene Vergleichssubstanzen aufgetragen. Links über der Ziellinie wird erst nach dem Entwickeln des Chromatogramms in der einen Richtung R_1 und dem

Betrachten unter der UV-Lampe eine Auswahl in Frage kommender Vergleichssubstanzen aufgebracht, die nach der Höhe der Rf-Werte im ersten Laufmittelgemisch ermittelt wird. Danach wird mit dem zweiten Laufsystem chromatographiert.

Es empfiehlt sich, auf jeder Platte eine Standardsubstanz mitlaufen zu lassen und zwar in beiden Laufrichtungen dieselbe, um zur Objektivierung der Rf-Werte einen Anhaltspunkt zu haben. Bei den neutralen Ausschüttelungsrückständen wurde Phenacetin, für die sauren Cyclopal gewählt.

4. Benutzung der Kammern

Die Kammern wurden auf der Rückseite und den beiden Seitenteilen mit Filterpapier ausgekleidet. Sie wurden erst zwei Stunden nach der Beschickung mit dem entsprechenden Laufmittelgemisch zur Chromatographie der Platten benutzt.

Die Chromatogramme wurden vor dem Wechsel von dem ersten Laufmittel zum zweiten 10 Min. unter der Heißluft eines Föhns getrocknet.

5. Sprühreagenzien

Quecksilber-I-nitrat-Reagens: gesättigte wässrige $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ -Lösung (ca. 1%). Es empfiehlt sich, die Platten vor dem Ansprühen auf ca. 60° C zu erwärmen.

Diphenylcarbazon-Reagens: 5 mg Diphenylcarbazon in 50 ml Äthanol.

α -Naphthoflavin-Reagens: I. 0,3%ige KJ-Lsg. in absoluten Methanol

II. gesättigte -Naphthoflavinlsg.
in absoluten Methanol (ca. 0,3%)

III. 30%ige Essigsäure

I und II sind in braunen Flaschen aufzubewahren und ca. 1 Monat haltbar. Bei Gebrauch werden 6 ml I mit 14 ml II und 5 ml III gemischt.

Chlorierungsdauer der Platten: 1 Min.

EHRLICH's Reagens: 1%ige p-Dimethylaminobenzaldehydlösung in 20%iger HCl (POSCH). Die Dünnschichtplatten werden nach dem Besprühen 30 Min. auf 110° C im Trockenschrank erhitzt.

HCl - Eisen-III-chlorid - Reagens (POSCH): I. konz. HCl
II. 5% $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung

Nach dem Besprühen der Platten mit I werden sie 15 Min. lang auf 120° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit II nachgesprüht.

DRAGENDORFF's Reagens in der Modifikation nach MUNIER:

I. 0,85 g Wismutnitrat werden in 10 ml Eisessig und 40 ml H_2O gelöst.

II. 8,0 g KJ in 20 ml H_2O

Die Mischung von I und II bildet die Stammlsg., die, in einer braunen Flasche aufbewahrt, unbegrenzt haltbar ist. Für den Gebrauch des Reagenses werden 1 ml Stammlösung, 2 ml Eisessig und 10 ml H_2O gemischt.

RANDERATH's Reagens: I. 1 g Jod und 1 g KJ in 100 ml Äthanol
II. 25%ige HCl und 96%iges Äthanol im Verhältnis 1:1

Bromnachweis nach FEIGL: I. 0,1%ige Fluoresceinlg. in 50%igem Äthanol

II. 30%iger H_2O_2 in Eisessig im Verhältnis 1:1

Die Dünnschichtplatten werden erst mit I, sodann mit II angesprüht. Anschließend 20 Min. auf 85 bis 90° C erhitzen.

Nitroprussid-Natrium Reagens nach BRAHM-VOGELSANGER:

I. 1%ige, wässrige Nitroprussid-Natrium Lösung

II. 20%ige NaOH-Lösung

Die Platte wird erst mit I, danach mit II angesprüht.

6. Zubereitete Lösungen und Chemikalien

Molybdänsäurelösung: 5 g Ammoniummolybdat $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} + 4 \text{H}_2\text{O}$ werden in 100 ml H_2O gelöst, dazu werden 30 ml konz. HNO_3 hinzugegeben.

Bleinitratlösung: gesättigte, wässrige Lösung von $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ in H_2O .

Phosphatpuffer pH 10,7 nach POSCH: I. 0,8 m Trikaliumphosphatlsg. $(\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O})$
II. 1,0 m Natriumnitratlsg.
neutral, Dihydrat

2 Vol.Teile von I werden mit 1 Vol.Teil von II gemischt. Durch Zusatz von 25 %iger Phosphorsäure wird die Lösung gegen einen Indikator auf pH 10,7 eingestellt.

Zinksulfatlösung: 10 %ige Lösung von $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in Aqua dest.

Natriumhydrogensulfatlösung: 10 %ige Lösung von $\text{NaHSO}_4 + \text{H}_2\text{O}$ in Aqua dest.

Alle in dieser Arbeit verwendeten Chemikalien sind p.a.-Chemikalien und wurden bis auf zwei von der Firma E. Merck bezogen, Kieselgel DSF-5 von der Firma Camag, Schweiz, und α -Naphthoflavon von Koch-Light, England.

IV. UNTERSUCHUNG VON 150 BLUTPROBEN AUF ARZNEISTOFFE

a) Auswahl der Blutproben

Da bei den Medikamentenangaben in den Protokollen der Polizei größtenteils Schutzbehauptungen vermutet werden, wurden mit der in Kapitel III beschriebenen Arbeitsmethode 150 Blutproben auf ihren Gehalt an Arzneistoffe untersucht. Es handelte sich bei diesen Blutproben um Restblutmengen, die nach dem Abzug von 0,8 ml Serum zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration mit Hilfe des WIDMARK- und ADH-Verfahrens übrig blieben. Diese Blutproben wurden den täglichen Eingängen von Mitte Juni bis Mitte August im Jahre 1967 an das Mainzer Gerichtsmedizinische Institut entnommen.

Dabei wurden 50 Fälle ausgewählt, die eine Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten 24 Stunden angegeben hatten, und 100 Fälle, die eine Medikamenteneinnahme in diesem Zeitraum verneinten.

Aus der großen Vielfalt der angegebenen Arzneimittel wurden die Medikamente ausgesucht, die wegen ihrer kombinierten Medikament-Alkohol-Wirkung verkehrsmedizinisch am interessantesten waren und von den Befragten am häufigsten angegeben wurden. So wurde der Umfang der analytischen Untersuchung auf die Analgetica, Sedativa und Hypnotica eingeschränkt. Mit dem früher beschriebenen Analysengang lassen sich diese drei Gruppen - eigentlich sind es nur zwei, da der Unterschied zwischen Sedativa und Hypnotica oft nur in der Dosierungsmenge liegt - weitgehend wieder auffinden. Bedingung ist natürlich ein genügend hoher Wirkstoffspiegel im Blut.

Nicht in die Untersuchung miteinbezogen wurden all die Fälle mit einer Arzneimittelaufnahme, bei denen wegen geringer Dosierungshöhe, Länge der verflossenen Zeit zwischen Einnahme und Blutentnahme oder hoher Eliminationsgeschwindigkeit des Wirkstoffes mit einem negativen Analyseergebnis gerechnet

werden mußte. Dies war bei einer großen Anzahl der Fälle mit Analgetica- und Sedativa-Einnahme zu erwarten, da diese Stoffe einen schnellen Abbau durch die Stoffwechselvorgänge zeigen oder durch ihre geringe Dosierungsmenge der Wirkstoffkomponente nach längerer Zeit in nicht mehr genügendem Ausmaß in den geringen Restblutmengen der Blutproben zur Verfügung stehen.

Fälle mit Angaben von Schlafmittelgebrauch wurden immer untersucht, da die Verweildauer der hier in erster Linie in Frage kommenden Barbiturate sehr lang ist. Auffallend war, daß bei Angaben von Schlafmittelgebrauch in den aller seltensten Fällen eine Präzisierung des Medikamentes durch seine Namensnennung vorkam. Der tatsächliche Anteil der barbitursäurehaltigen und barbitursäurefreien Hypnetica war daher nicht zu ermitteln.

Diese Einschränkungen in der Auswahl der zu untersuchenden Blutproben sind sicherlich Nachteile. Sie könnten umgangen werden, wenn alle eingehenden Blutproben eines größeren Zeitraumes auf Arzneimittel analysiert werden könnten. Die zeitliche Länge des Arbeitsganges und nicht zuletzt seine relativ hohen Kosten lassen aber diese Beschränkungen nötig werden.

Außerdem darf sicherlich mit Recht angenommen werden, daß der medizinische Laie, der sich mit der Angabe eines Medikamentengebrauchs vor den Folgen seiner Alkoholisierung schützen will, nichts über das Verhalten einzelner Pharmaca im Organismus weiß. Bei einer Selektion nach der angegebenen Medikamentenmenge muß - besteht die Hypothese von der Schutzbehauptung bei der Medikamentenangabe zu Recht - mit einer besonders hohen Quote negativer Analyseergebnisse gerechnet werden.

Zu jeder Blutprobe mit positiver Medikamentenangabe wurden aus der großen Fülle der Fälle, die keine Medikamente eingenommen hatten, jeweils zwei negative Blutproben untersucht, die gemäß Alters- und Berufsklassifizierung der positiven Blutprobe entsprachen (Matched-pairs-Bildung). Insgesamt ergaben diese negativen Blutproben die oben erwähnte Gruppe von 100 Fällen.

b) Resultate der Untersuchungen von Blutproben auf Arzneistoffe

Die Analysenergebnisse der Blutproben wurden nach den Richtlinien beurteilt, wie sie in dem Abschnitt über die Auswertung der Dünnschicht-Chromatogramme beschrieben wurden.

Von 50 Blutproben mit positiver Medikamentenangabe ließen sich bei 14 Proben die angegebenen Medikamente nachweisen. Bei 15 war das Ergebnis fraglich und bei 21 negativ.

Von den 100 Blutproben mit negativer Medikamentenangabe fanden sich lediglich in 3 Fällen Anzeichen dafür, daß Medikamente eingenommen worden waren. Eine Identifizierung war nicht möglich.

Tabelle XII: Untersuchungsergebnisse der chemischen Analyse von 150 Blutproben auf Arzneistoffe. Positiver Nachweis (+), fraglicher Nachweis (?), negativer Nachweis (-).

		Medikamenteneinnahme		Σ
		+	-	
Nachweis von Medikamenten in den Blutproben	+	14 28,0	- 0,0	14 9,3
	?	15 30,0	3 3,0	18 12,0
	-	21 42,0	97 97,0	118 78,7
Σ		50 100,0	100 100,0	150 100,0

Die Zahlen in der Mitte der Felder geben wieder die absoluten Werte, die Zahlen rechts darunter im gleichen Feld ihre prozentuale Häufigkeit an.

Mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens wurde in dieser 6-Felder-Tafel die Null-Hypothese überprüft. Das χ^2 -Ergebnis ergibt dabei einen statistisch gesicherten Wert.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß auf Grund der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Matched-pairs- Bildung die Fälle mit positiver und negativer Medikamentenangabe hinsichtlich Beruf, Alter und Geschlecht strukturell vergleichbar sind.

Die untersuchten 50 Fälle mit positiver Medikamentenangabe verteilten sich nach Medikamentengruppe und dem Analysenergebnis wie aus der Tabelle XIII ersichtlich ist.

Tabelle XIII: Verteilung der untersuchten Fälle mit positiver Medikamentenangabe nach angegebener Medikamentenart und dem Ergebnis der chemischen Analyse. Positiver Nachweis (+), fraglicher Nachweis (?), negativer Nachweis (-).

		Nachweisergebnis			Σ
		+	?	-	
angegeb. Medikam.	Analgetica	11	10	17	38
	Hypnotica	2	5	2	9
	Sedativa	1	-	2	3
Σ		14 28,0	15 30,0	21 42,0	50 100,0

Diese Gruppe von 50 Fällen ist zu klein, als daß eine detailliertere statistische Auswertung erfolgen kann, wie sie eingangs bei der statistischen Auswertung der polizeilichen Untersuchungsprotokollen angewandt wurden.

Auch eine Untersuchung darüber, inwiefern die Dosierungshöhe und die Zeitspanne zwischen Medikamenteneinnahme und erfolgter Blutentnahme für das Resultat des chemischen Nachweises eine

Rolle spielt, brachte selbst bei der größten, untersuchten Gruppe, die der Analgetica, keine statistisch auffälligen Ergebnisse. Die Gruppen sind zu klein und bei einer Klassifizierung nach der Medikamentenart noch zu heterogen.

Die Werte hierfür werden in der Tabelle XIV angegeben.

Tabelle XIV: Aufteilung der untersuchten Fälle mit positiver Medikamentenangabe nach Medikamentenart, Dosierungshöhe, Zeitspanne zwischen Einnahme und Blutentnahme und Analysenergebnis. Positiver Nachweis (+), fraglicher Nachweis (?), negativer Nachweis (-).

		Zeit zw. Einnahme u. Blutentnahme				Dosierungshöhe nach Tabletten			$\Sigma^{+)}$
		bis 4	4-9	10-14	15-19	1-2	3-5	6 u.m.	
Analgetica- Nachweis	+	2	6	-	8	2	3	3	8
	?	3	3	2	8	2	4	1	7
	-	3	10	1	14	5	7	2	144
Σ		8	19	3	30	9	14	6	29
Sedativa- Nachweis	+	1	-	-	1	1	-	-	1
	?	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	2	2	-	2	-	2
Σ		1	-	2	3	1	2	-	3
Hypnotica- Nachweis	+	-	1	1	2	1	1	-1	2
	?	2	1	2	5	5	-	-	5
	-	1	-	1	2	2	-	-	2
Σ		3	2	4	9	8	1	-	9

+) Die Summe aller Fälle ergibt nicht 50, da bei einigen untersuchten Fällen wohl die Zeit der Einnahme, nicht aber die Dosierungshöhe angegeben war. und umgekehrt.

C. DISKUSSION

Bei der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit muß notwendigerweise auf die einzelnen Kapitel und hier zum Teil auf ihre einzelnen Unterabschnitte eingegangen werden.

Die Auswertung der polizeilichen Untersuchungsprotokolle, die bei der Blutentnahme von der aufnehmenden Polizei und dem untersuchenden Arzt aufgenommen werden, und die Prüfung der Angaben über Medikamenteneinnahme wurde im Kapitel 2 vorgenommen. Dabei kann festgestellt werden, daß

1. die Anzahl der weiblichen, alkoholisierten Verkehrsteilnehmer, die wegen ihres Verhaltens im Straßenverkehr oder bei einer Kontrolle in einer solchen Weise auffällig wurden, daß sie zu einer Blutentnahme herangezogen werden mußten, in beiden Erfassungsjahren mit 1, 1 % gleich niedrig war.

Der Kreis dieser weiblichen Verkehrsteilnehmer ist zu klein, als daß es möglich wäre, mit einer genügend großen, statistischen Aussagekraft Medikamentenangaben, Medikamentenart und ihren Gebrauch nach Alter und Beruf aufzuschlüsseln. Wohl ist bekannt, daß der weibliche Mensch wegen seines physiologisch schwankenden Wohlbefindens allgemein mehr zum Medikamentengebrauch neigt. So mögen wohl auch die weiblichen Verkehrsteilnehmer generell mehr unter einer gewissen Medikamentenwirkung stehen als die männlichen Teilnehmer. Doch gibt es hierüber keine repräsentativen Angaben, sondern nur Stichprobenergebnisse (vgl. K. WAGNER und H.J. WAGNER, 1964).

2. Der allgemein beobachtete Anstieg der Medikamentenangaben (KESSLER, H.J. WAGNER, OSTERHAUS, PRIBILLA) setzt sich auch in dem hier vorliegenden Untersuchungsmaterial fort. Der Anstieg der Angaben über Medikamentengenuß in den letzten 24 Stunden vor der Blutentnahme stieg von dem ersten zum zweiten Erfassungsjahr um 4,4 %. Diese statistisch ge-

sicherte Zunahme - sie wurde am Gesamtmaterial sowohl ohne als auch mit Standardisierung hinsichtlich Altersgruppierung und Berufsklassifizierung gefunden - ist in der Tat erstaunlich und auch erschreckend. Der Anstieg ging dabei nicht auf Kosten der Gruppe der Medikamentenangaben, die überhaupt keine Aussagen über den Medikamentengenuß in den Protokollen hatten. Der Anteil dieser Gruppe sank von 1966 zu 1967 um 1,0 %. Mit 11,8 % für das Jahr 1967 ist er allerdings noch sehr hoch. Inwieweit dieser Prozentsatz durch eine Aufforderung an die Ärzteschaft zur möglichst genauen Exploration der Betroffenen gesenkt werden kann, ist nicht erkennbar. In diese Rubrik fallen nämlich auch alle die Fälle, die wegen der Schwere ihrer Verletzungen oder dem hohen Grade ihrer Trunkenheit keine Aussagen machen können.

Nun finden auf der anderen Seite in dieser Rubrik auch alle diejenigen Eingang, die eine Antwort, sei es aus Ängstlichkeit wegen ihrer möglichen Folge, aus Trotz oder aus Berechnung verweigern. Im Laienpublikum wird es sich schnell herumsprechen, daß es fast unmöglich ist, eine erst vor Gericht gemachte Einlassung zu widerlegen, zur Tatzeit habe eine kombinierte Alkohol-Medikament-Wirkung vorgelegen.

Dieselben Befürchtungen wurden auch schon zu der zunehmenden Höhe der Medikamentenangaben geäußert. Über die tatsächliche Anzahl der Fälle, die eine Medikamenteneinnahme als Schutzbehauptung vortragen, ist bisher nichts bekannt. Es galt daher zu prüfen, ob sich mit Hilfe einer vergleichenden Statistik irgendwelche Anhaltspunkte für die Hypothese von der Schutzbehauptung hinsichtlich Medikamentenangaben finden ließen.

3. Werden die Medikamentenangaben nach der Menge des angeblich eingenommenen Medikamentes und der Angabe über den gleichzeitigen Genuß mehrerer Medikamente statistisch verglichen, so finden sich zwar Hinweise auf eine Verschiebung

zu den mengenmäßig höheren und kombinierten Dosierungsangaben zu Lasten der gering angegebenen. Statistisch halten sich diese Verschiebungen aber im Rahmen einer zufälligen Verteilung und dürfen daher nicht überbewertet werden.

4. Auch ein Vergleich der angegebenen Medikamentenarten in den beiden Erfassungsjahren bleibt im statistischen Bereich der Zufälligkeit. In diesem Zusammenhang muß gefragt werden, warum bei den Betroffenen die Kenntnis nicht so weit reicht, daß sie im vermehrten Ausmaße die Medikamente wie Hypnotica und Psychopharmaca angeben, die eine sichere Erhöhung der individuellen Leistungsbeeinträchtigung hervorrufen, wenn man davon ausgeht, daß es sich überwiegend um Schutzbehauptungen handelt. Die Kenntnis von der Gefährlichkeit einer gleichzeitigen Alkohol-Medikament-Applikation wird zunehmends Allgemeingut. Die früher wiederholt erhobene Forderung der Verkehrsmediziner, daß die pharmazeutische Industrie den Patienten vor der möglichen Leistungsminderung durch die alleinige Medikamenteneinnahme oder durch die Kombination des Medikamentes mit Alkohol zu warnen habe, ist heute weitgehend erfüllt.

5. In beiden Untersuchungsjahren stiegen die Angaben eines Medikamentengebrauchs mit dem Alter der Betroffenen. Diese Zunahme ist für das Jahr 1966 statistisch gesichert und für 1967 statistisch auffällig. Von Jahr zu Jahr fanden sich hinsichtlich der Altersklassifizierung keine statistischen Unterschiede. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist nicht schwierig, wenn folgender Umstand bedacht wird. In der täglichen, ärztlichen Praxis muß der junge Mensch im Gegensatz zum alternden nur selten und dann meistens nur für kurze Zeit mit Medikamenten behandelt werden. Der ältere Bevölkerungsanteil steht dagegen in einem weitaus größeren Ausmaß und dann auch gewöhnlich in einer lang andauernden medikamentösen Behandlung. Noch einleuchtender wird diese Begründung, wenn die Verteilung der angegebenen Medikamentenarten in den Alters-

gruppen betrachtet wird. In den jungen Jahrgängen findet sich der Schwerpunkt der angegebenen Medikamentenarten bei den Analgetica, Magen- und Darmmitteln und der Gruppe der Hypnotica und Sedativa. Bei den älteren Jahrgängen findet sich eine weite Streuung der Angaben auf alle Medikamentenarten. Der Hauptanteil entfällt dabei weiter auf die Analgetica. Diese Verteilung der angegebenen Medikamente entspricht der oben ausgeführten, unterschiedlichen Behandlung der einzelnen Altersklassen durch den Arzt.

Eine Stützung der Hypothese von der Schutzbehauptung bei der Medikamentenangabe wäre nur möglich, wenn diese Befunde derart interpretiert würden, daß jede Altersgruppe bei der angeblichen Medikamenteneinnahme die zur Behandlung gemäßen Medikamente angibt.

6. In der Struktur der Berufsaufteilung in den beiden Erfassungsjahren wurden Unterschiede gefunden. Der Anteil der wehr- und technischen Berufe nahm von 1966 zu 1967 um 5,0 %, der der handwerklichen und industriellen Berufe um 1,9 % ab. Dagegen vergrößerte sich die Gruppe der Hilfsarbeiter um 4,9 % und die Gruppe der Berufskraftfahrer um 1,8 %. Alle anderen Berufsgruppen zeigten eine bemerkenswerte Stetigkeit in ihrem Anteil an den beiden Gesamterhebungen. Welche Schwankungen und Verschiebungen in der Berufsstruktur Rheinland-Pfalz in dieser Zeit vorgelegen haben, kann nicht geprüft werden, da darüber keine Zahlen existieren. Ob es sich bei diesen Verschiebungen um wirkliche Veränderungen hinsichtlich der auffälligen Häufigkeit einzelner Berufsgruppen im Verkehr handelt, kann nicht beurteilt werden.

Interessant ist es festzustellen, daß die Häufigkeit der positiven Medikamentenangaben in den Berufsgruppen von dem einen zum anderen Jahr sich nicht überzufällig ändert.

Die Verteilung der positiven, negativen und fehlenden Medikamentenangaben in den Berufsgruppen verhält sich in beiden

Untersuchungsjahren statistisch signifikant. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da die wirkliche Medikamenteneinnahme in den einzelnen Berufsgruppen durch die unterschiedliche, geistige Anspannung und Gesamtbelastung sehr verschieden ist.

Die Berufsgruppen sind teilweise recht klein, so daß die ermittelten Werte für die einzelnen Gruppen nur als Anhaltswerte genommen werden dürfen.

Die statistische Auswertung der polizeilichen Untersuchungsprotokolle und die Gegenüberstellung der für das Jahr 1966 und 1967 gemachten Erhebungen lassen erkennen, daß es durchaus möglich ist, daß das Gros der angegebenen Medikamenteneinnahmen auf einen tatsächlichen Medikamentengebrauch zurückgeführt werden kann.

Mit Hilfe der chemischen Analyse von Blutproben sollte dieses Ergebnis überprüft werden. Von 50 ausgewählten Blutproben, bei denen die Angaben über die Medikamentenart, die Menge und die Zeitspanne zwischen Medikamenteneinnahme und Blutentnahme eine Analyse sinnvoll erscheinen ließen, hatten 42 % ein eindeutig negatives Ergebnis. Bei 28 % der Blutproben fand sich ein positives, bei 30 % ein fragliches Ergebnis.

Gleichzeitig wurde eine Gruppe von 100 Blutproben mit negativer Medikamentenangabe untersucht, die hinsichtlich Beruf, Alter und Geschlecht strukturell mit der Gruppe der positiven Medikamentenangaben vergleichbar war. Dabei fanden sich in drei Fällen fragliche Analysenergebnisse.

Die Schwierigkeit des Nachweises kleiner, therapeutischer Medikamentenmengen aus geringen Blutmengen ist sehr groß. Es muß ein bestimmter Mindestspiegel der betreffenden Substanz im Blut vorliegen, um überhaupt zu einem Ergebnis zu kommen. Durch den Abbau der Substanzen zu Metaboliten wird dieser

Mindestspiegel je nach der Art des betreffenden Pharmaca unterschiedlich schnell unterschritten. Die Zahl der entstandenen Stoffwechselprodukte einer Substanz ist unterschiedlich groß. Je größer ihre Anzahl ist, umso geringer ist die Menge eines Metaboliten. Sehr oft wird deshalb ein Nachweis tatsächlich eingenommener Medikamente aus dem Blut nicht mehr möglich sein.

Es darf also keineswegs aus einem negativen Analysenergebnis geschlossen werden, daß keine Medikamenteneinnahme vorgelegen haben kann.

Die Bewertung von Analysenergebnissen mit "fraglich" ist äußerst problematisch. In all diesen Fällen wurde kein direkter Nachweis geführt, d. h., daß die angegebene Substanz im Analysengang wiedergefunden werden konnte. Hinzu kommen die vielen Metaboliten, deren chemische Strukturen oft nicht völlig geklärt sind. Es ist völlig unmöglich, alle in Frage kommenden Metaboliten der untersuchten Substanzen vorrätig zu haben, um sie gegebenenfalls mit den gefundenen Stoffen zu vergleichen.

Auch die Identifizierung einer Substanz, wenn ihr Name im Protokoll nicht genannt worden ist, ist oft nicht möglich. Die Möglichkeiten der Identifizierung von unbekannten Substanzen mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie sind begrenzt und werden durch die geringe Menge der Substanzen weiter eingeengt. Erfahrung und Glück können manchmal zu einer schnellen Identifizierung führen, wenn es sich um gebräuchliche Medikamente handelt. Liegen dagegen selten verschriebene Mittel vor, so kann oft nur festgestellt werden, daß eine nicht näher zu identifizierende Substanz vorliegt.

Wenn trotzdem in dieser Arbeit die Bewertung eines Analysenergebnisses mit "fraglich" benutzt worden ist, so nur in den Fällen, in denen eine andersartige, mögliche Interpretation des Ergebnisses ausgeschlossen werden konnte.

Der statistische Vergleich der Analysenergebnisse, die in den Gruppen der Blutproben mit positiver und negativer Medikamentenangabe gefunden wurden, mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens zeigt eine Signifikanz. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß es sich bei den Fällen mit einer Medikamentenangabe in einem weitaus geringeren Ausmaße um Schutzbehauptungen handeln muß, als bisher angenommen wurde.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 3404 polizeiliche Untersuchungsprotokolle zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration ausgewertet. Die statistische Berechnung der Häufigkeitsverteilung wurde mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens vorgenommen. Dabei konnte festgestellt werden, daß der Anstieg der Angaben über Medikamenteneinnahmen, die schon früher in der Literatur beschrieben wurden, sich fortsetzt. Die Angaben über eine Medikamenteneinnahme stieg von 16,2 % im Jahre 1966 auf 20,6 % im Jahre 1967. Das Gesamtmaterial wurde nach Geschlecht, Alter, Beruf, angegebenem Medikament, Medikamentenmenge und dem Untersuchungsjahr aufgeschlüsselt. Es zeigte sich eine signifikante Verteilung der Medikamentenangaben nach der Altersgruppierung und in der Altersgruppierung eine Signifikanz in der Verteilung nach der angegebenen Medikamentenart. Auch wurde eine signifikante Häufigkeitsverteilung der Angaben über Medikamentengenuß hinsichtlich der Berufsaufteilung gefunden.

Die Gegenüberstellung der statistischen Erhebung aus dem Jahre 1966 mit der aus dem Jahre 1967 brachte keine Signifikanz oder statistische Auffälligkeit. Nur die Berufsaufteilung der Gesamtfälle von Jahr zu Jahr war statistisch unterschiedlich. Eine Erklärung dafür konnte nicht gegeben werden.

Die Ergebnisse dieser beiden statistischen Erhebungen ließen den Schluß zu, daß es sich bei den angegebenen Medikamenteneinnahmen wohl in der Regel um einen tatsächlich vorliegenden Medikamentengenuß handelt. Um diese statistischen Ergebnisse zu objektivieren, wurden 150 ausgewählte Blutproben mit einem leicht modifizierten Verfahren, das von M. FOSCH angegeben worden ist, auf ihren Gehalt von Arzneimitteln untersucht.

Bei den der Analyse unterworfenen 150 Blutproben handelte es sich um 2 Gruppen. Die eine Gruppe von 50 Blutproben hatte im Protokoll eine Medikamenteneinnahme angegeben. Die andere Gruppe mit 100 Blutproben hatte einen Medikamentengenuss verneint. In 28 % der angegebenen Medikamenteneinnahme fanden sich Medikamentenreste. In 30 % war das Ergebnis fraglich. Bei der Gruppe mit negativer Medikamentenangabe wurden lediglich bei 3 % Anzeichen für das Vorhandensein von Medikamentenresten gefunden. Eine Identifizierung war aber nicht möglich.

Die Analysenergebnisse der beiden Gruppen wurden mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens verglichen. Das χ^2 -Ergebnis war statistisch gesichert.

Dieses Resultat der chemischen Analyse von Blutproben stärkt und objektiviert das mit Hilfe der statistischen Erhebung oben angeführte Ergebnis. Der Zunahme in der Angabe einer Medikamenteneinnahme in den polizeilichen Untersuchungsprotokollen alkoholisierter Verkehrsteilnehmer liegt demnach ein tatsächlicher Anstieg des Medikamentengenusses zugrunde. Dieser dürfte mit der allgemein beobachteten zunehmenden Medikamentenkonsumierung durch den heutigen Menschen im Einklang stehen.

E. LITERATURVERZEICHNIS

AGRANOFF, B.W., R.M. BRADLEY
und J. AXELROD

Determination and physiologic
disposition of meprobamate.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y.
96, 261-264 (1957)

ALGERI, E.J. und A.J. McBAY

Metabolite of phenobarbital in
human urine.
Science 123, 183f (1956)

ALHA, A.R. und R.O. LINDFORS

Use of acetone in the isolation
of organic poisons from biological
material.
Ann. med. exper. biol. Fenniae
37, 149-156 (1949)

ALPEN, E.L., H.G. MANDEL und
V.W. RODWELL

Metabolism of C¹⁴carboyl sali-
cyl acid in dog and in man.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Balti-
more 102, 150-155 (1951)

- ARNOLD,W. Plötzliche Todesfälle unter kombinierter Schlafmittel-Alkohol-Einwirkung.
Kriminalistik, Heidelberg
20, 487-500 (1966)
- AXELROD,J. und J.REICHENTHAL The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 107, 519-523 (1953)
- BÄUMLER,J. und S.RIPPSTEIN Die Dünnschichtchromatographie als Schnellmethode zur Analyse von Arzneimitteln.
Pharm.Acta.Helvet. 36, 382-388(1961)
- BÄUMLER,J. und S.RIPPSTEIN Über den Nachweis von Carbromal (Adalin) und dessen Metaboliten.
Arch.Pharmazie, Weinheim 296, 301-306 (1963)
- BAMANN,E. und E.ULLMANN Chemische Untersuchung von Arzneimischungen, Arzneispezialitäten und Giftstoffen.
2.Ed.,Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart (1960)
- BARBIER,M.,H.JÄGER,H.TOBIMS und E.WYSS Anwendung der Dünnschicht-Chromatographie auf Steroide.
Helvet.chim.acta 42, 2440-2444(1959)
- BAY,E. Belastungen des Nervensystems. Nervöse Versagungszustände und Arzneimittelmisbrauch (Folgen und Verhütungsmöglichkeiten). in: Der vorzeitig verbrauchte Mensch.Hrsg.:HEISS,F. und K. FRANKE, Stuttgart 281-291 (1964)
- BAY,E. Der Arzneimittelmisbrauch. Lebensversicher.-Med.
19, 74-78 (1967)
- BERNHARD,K.,M.JUST,J.P.VUILLEUMIER und G.BRUBACHER Über das Verhalten von α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid im Tierkörper. I.Aktivitäts-Verteilung und Ausscheidung nach Gaben ^{14}C -signierter Verbindungen an Ratten.
Helvet.chim.acta 39, 596-606 (1956)

- BERNHARD, K., M. JUST und J. P. VUILLEUMIER
Zur Bestimmung des zeitlichen Ablaufes in der Leber stattfindender Detoxikationen durch Analyse der Galle.
Helvet. physiol. pharmacol. acta, 15, 177-183 (1957)
- BJØRNEBOE, M., S. DALGAARD-MIKKELSEN und F. RAASCHON
Scandinavian symposium on kidney in health and disease 1949; on excretion of salicylic acid in man (preliminary report).
Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 1, 287-289 (1949)
- BOHNÉ, G.
Der Einfluß des Rauchens auf spezielle für den Kraftfahrer wichtige Sinnesleistungen des Auges
Klin. Mbl. Augenhk., Stuttgart 140, 717-729 (1962)
- BOUSQUET, W. F. und M. R. CHRISTIAN
The excretion and tissue distribution of C14-carbonyl salicylamid in the rat.
J. Amer. Pharmaceut. Ass. (Sc. Ed.) 47, 542-544 (1958)
- BRAY, H. G., B. E. RYMAN und W. V. THORPE
Fate of certain organic acids and amides in rabbit; o- and m-hydroxybenzoic acids and amides.
Biochem. J., London 43, 561-567 (1948)
- BRODIE, B. B. und J. AXELROD
The fate of acetanilide in man.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 94, 29-38 (1948 a)
- dieselben
Estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl-p-aminophenol and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissue.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 94, 22-28 (1948 b)
- dieselben
The fate of acetophenetidin (Phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 97, 58-67 (1949)
- dieselben
Fate of antipyrine in man.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 98, 97-104 (1950 a)

- dieselben Fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 99, 171-184 (1950 b)
- BRODIE, B.B., L.C. MARK, E.M. PAPPER, P.A. LIEF, E. BERNSTEIN und E.A. ROVENSTINE Fate of thiopental in man and method for its estimation in biological material.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 98, 85-96 (1950)
- BRODIE, B.B., J.J. BURNS, L.C. MARK, P.A. LIEF, E. BERNSTEIN und E.M. PAPPER Fate of pentobarbital in man and dog and method for its estimation in biological material.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 109, 26-34 (1953)
- BROUGHTON, P.M.G. A rapid ultraviolet spectrophotometric method for the detection, estimation and identification of barbiturates in biological material.
Biochem.J., London 63, 207-213 (1956)
- BÜCH, H., G. KARACHRISTIANIDES, K. PFLEGER, W. FORTH und D. WÖRNER Ein Verfahren zur routinemäßigen Bestimmung von Arzneimitteln, insbesondere von Barbituraten bei Schlafmittelvergiftung.
Arch. Toxikol. 21, 216-224 (1966)
- BÜCHI, J. Über die Wirkungsweise der Arzneimittel.
Dtsch. Apoth.-Ztg., Stuttgart 100, 1483-1490 (1960)
- derselbe Fortsetzung von s.oben in derselben Ztg. 100, 1516-1522 (1960)
- BÜCHI, J. und X. PERLIA Beiträge zum Nachweis therapeutisch wichtiger Barbiturate.
Pharmaceut. acta Helvet. 29, 183-199 (1954)
- dieselben 2. Mitteilung.
in derselben Schrift 29, 265-276 (1954)
- dieselben 3. Mitteilung.
in derselben Schrift 29, 290-310 (1954)

- BÜTTNER, H. Äthanolunverträglichkeit beim Menschen nach Sulfonylharnstoffen. Dtsch.Arch.klin.Med. 207, 1-18 (1961)
- BURGER, E. Einfluß von Tranquillizer-Substanzen auf die Alkoholwirkung. Hefte Unfallhk., Berlin 66, 99-102 (1961)
- derselbe Beeinflussung der Alkoholwirkung durch Librium^R im Rahmen des Straßenverkehrs. Hefte Unfallhk., Berlin 75, 256 (1963)
- BURNS, J.J., R.K. ROSE, T. CHENKIN, A. GOLDMAN, A. SCHULERT und B.B. BRODIE The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 109, 346-357 (1953)
- BURNS, J.J., R.K. ROSE, S. GOODWIN, J. REICHENTHAL, E.C. HORNING und B.B. BRODIE The metabolic fate of phenylbutazone (Butazolidin) in man. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 113, 481-489 (1955a)
- dieselben Studies on the biotransformation of phenylbutazone (Butazolidin). J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 113, 9 (1955 b)
- BURNS, J.J., T.F. YU, P.G. DAYTON, A.B. GUTMAN und B.B. BRODIE Biochemical pharmacological considerations of phenylbutazone and its analogues. Amer.N.Y.Acad.Sci. 86, 253-291 (1960)
- BUSH, M.T., T.C. BUTLER und H.L. DICKINSON Metabolic fate of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-1,5-dimethyl barbituric acid (hexobarbital, Evipal) and of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-methyl barbituric acid ("nor-evipal"). J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 108, 104-111 (1953)
- BUTLER, T.C. Metabolic demethylation of 3-methyl-5-ethyl-5-phenyl-hydantoin (Me-santoin) J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 104, 299-308 (1952 a)

- derselbe Quantitative studies of metabolic fate of mephobarbital (N-methyl-phenobarbital).
J.Pharmacol.Exper.Therap.,Baltimore 106, 235-245 (1952 b)
- derselbe Quantitative studies of physiological disposition of 3-methyl-5-ethyl-5-phenyl hydantoin (Mesantoin) and 5-ethyl-5-phenyl hydantoin (nirvanol).
J.Pharmacol.Exper.Therap.,Baltimore 109, 340-345 (1953)
- derselbe Metabolic oxidation of phenobarbital to p-hydroxyphenobarbital.
Science 120, 494 (1954)
- derselbe Metabolic hydroxylation of 5-phenyl derivatives of hydantoin.
Fed.Proc.,Washington 15, 407 (1956)
- derselbe The metabolic conversion of 5,5-diphenyl hydantoin to 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenyl hydantoin.
J.Pharmacol.Exper.Therap.,Baltimore 119, 1-11 (1957)
- CURRY,A.S. A note on urinary metabolite of phenobarbitone.
J.Pharm.Pharmacol.
7,1072f (1955)
- derselbe Barbitrates.
in:Toxicology,Mecanisms and Analytical Methods.Ed.STEWART,C.P. und A.STOLMAN Vol.II S 153-192,
Academic Press,New-York - London (1961)
- DALGAARD-MIKKELSEN,S. On renal excretion of salicylate.
Acta pharmacol.tox.,K'hvn.
7, 243-258 (1951)
- DAVIS,R.P.,W.B.BLYTHE,M.
NEWTON und L.G.WELT The treatment of intoxication with ethynyl-cyclo-hexylcarbamate (Valamid) by extracorporeal hemodialysis: a case report.
Yale J.Biol. 32, 192-196 (1959)
- DAVISON,G.,E.F.ZIMMERMAN und P.K.SMITH On the metabolism and toxicity of methyl salicylate.
J.Pharmacol.Exper.Therap.,Baltimore 132, 207-211 (1961)

- De BOOR Über die verkehrsmedizinische Bedeutung psychotroper Substanzen. Mitt.dtsch.Ges.Verkehrsmed. VIII, 74-91 (1960)
- DEGEN,W. und G.PREISSER Erfahrungen beim fällungsanalytischen und papierchromatographischen Nachweis von Kalypnon. Arch.Toxikol. 18, 335-337 (1960)
- DEININGER,R. Papierchromatischer Nachweis der Barbitursäuren. Arzneimittel-Forsch.,Aulendorf 5, 472-475 (1955)
- DILL,W.A.,A.KASENKO,L.M. WOLF und A.J.GLAZKO Studies on 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. J.Pharmacol.Exper.Therap.-Baltimore 118, 270-279 (1956)
- DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen. ed.J.R.GEIGY A.G.,Basel 6.Auflage
- DOENICKE,A. Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbiturat-Medikation und durch die Kombination Barbiturat/Alkohol. Arzneimittel-Forsch.,Aulendorf 12, 1050-1054 (1962)
- DORSCH,W. und B.v.HEBENSTREIT Die Wirkung eines Fluphenazindihydrochlorids auf die Fahrtüchtigkeit. Arzneimittel-Forsch.,Aulendorf 12, 1074 -1079 (1962)
- DRESSLER,A.,M.MÜLLER und H. SCHÖNFELD Über die Isolierung reiner Barbiturate im Verlauf der chemisch-toxicologischen Analyse. Arch.Toxicol. 17,286-292 (1959)
- EBERHARD,H.,K.FREUNDT und J.W.LANGBEIN Der dünnschichtchromatographische Nachweis von Schlafmitteln als Reinsubstanz und nach Körperpassage. Arzneimittel-Forsch.,Aulendorf 12, 1087-1089 (1962)
- EEOROLA,R., und A.ALHA Synergismus von Alkohol und Beruhigungsmitteln. Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 52, 201-210 (1963)
- ELBEL,H. Alkohol,Verkehrsunfall und Verkehrstod. Neuland Verlag,Hamburg (1958)

- EMMERSON, J.L., T.S. MIYA und
G.K. YIM The distribution and metabolic
state of carbon-14 meprobamate
in the rat brain.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Balti-
more 129, 89-93 (1960)
- FEIGL, F. Spot Tests in organic analysis.
Inorganic and Organic Applications
3. Ed. Amsterdam: Elsevier 1947 S 195
- FISCHER, H. und H. STAUB Das Schicksal des Nirvanols im
Hundeorganismus nach stomachaler
und intravenöser Verabreichung.
Helvet. physiol. pharmacol. Acta
2, 135- 202 (1945)
- FOYE, W.O., R.N. DUVALL, W.E.
LANGE, M.H. TALBOT und E.L. PRIEN Urinary metabolites of salicyl-
amide in stone-formers.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Balti-
more 125, 198-201 (1959)
- FREIMUTH, H.C. Isolation and Separation of
Poisons from Biological Material.
in: Toxicology, Mechanisms and
Analytical Methods. Vol. I. ed.:
STEWART, C.P. und A. STOLMAN, Aca-
demic Press, New York - London
(1961) S 285-302
- FREY, H.-H. Zur Spezifität der Murexid-Re-
aktion nach Handorf auf Barbitur-
säure-Derivate.
Arch. Toxicol. 17, 284f (1959)
- derselbe Pharmakologische Eigenschaften
der 5-Methyl-5-(bicyclo-(3,2,1)
octenyl)-barbitursäure.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf
12, 389-391 (1962)
- GÄNSHIRT, H., F.W. KOSS und
K. MORIANZ Untersuchung zur quantitativen
Auswertung der Dünnschichtchro-
matographie. (2. Mitteilung)
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf
10, 943-947 (1960)
- GEMEINHARD, K. Nachweis wichtiger Arzneimittel
und Gifte.
in: Hoppe-Seyler/Thierfelder
Handbuch der physiologisch- und
pathologisch-chemischen Analyse.
10. Ed., hrsg.: LANG, K., E. LEHNARTZ
und G. SIEBERT, Bd. V, 683-830
(1953)

- GENSLER, P. Über die Wirkung der Hypnotica (Neuronal) bei normalen und bei psychisch erregten Zuständen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. 77, 161-182 (1914)
- GILETTE, J. R., J. V. DINGELL und B. B. BRODIE Dealkylation of N-alkamines by model system. Nature (Lond.) 181, 898f (1958)
- GLAZKO, A. J., W. A. DILL, L. WOLF und A. KAZENKO Metabolism of reserpine in the rat. Fed. Proc., Washington 14, 58 (1955)
- dieselben Studies on the metabolism of reserpine. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 118, 377-387 (1956)
- GOLDBAUM, L. R. An ultraviolet spectrophotometric procedure for the determination of barbiturates. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 94, 68-75 (1948)
- GOLDBAUM, L. R. und P. K. SMITH The binding of barbiturates by human and bovine albumine. Fed. Proc., Washington 7, 222 (1948)
- GOLDSCHMIDT, S. und R. WEHR Über Barbiturate. III. Der Metabolismus von Veronal. Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 308, 9-19 (1957)
- GOULD, T. C. und C. H. HINE A modified ultraviolet spectrophotometric method for quantitative determination of barbiturates. J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 34, 1462-1470 (1949)
- GRAF, O. Genußmittel, Genußgifte und Leistungsfähigkeit. Sportmedizin, Halle 8, 17 (1957)
- GUTMAN, A. B., P. G. DAYTON, T. F. YU, L. BERGER, W. CHEN, L. E. SICAM und J. J. BURNS A study of the inverse relationship between pKa and rate of renal excretion of phenylbutazone analogues in man and dog. Amer. J. Med 29, 1017-1033 (1960)
- HÄNDEL, K. Alkoholbedingte Verkehrsgefährdung. Hoheneck, Hamm/Westf. (1958)

- HAIS, I.M. und K.MACEK Handbuch der Papierchromatographie. VEB.Gustav Fischer Verlag, Jena Bd I (1958), Bd II (1960), Bd III (1963)
- HALBERKANN, J. und F.FRETWURST Die Stoffwechselprodukte des Pyramidons und verwandte Verbindungen beim Menschen. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 285, 97- 127 (1950)
- HANDORF, H. Ein neues Prinzip zum Nachweis der Veronalgruppe. Zschr.exper.Med., Berlin 28, 56-60, (1922)
- HANZLIK, P.J., F.De EDS und E.PRESHO Urinary excretion of salicyl after the administration of salicylate and salicyl esters. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.N.Y. 19, 303f (1921-1922)
- HINE, C.H. und F.L.KOZELKA Distribution and rate of metabolism of 5,5-diphenylhydantoin. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 72, 280-283 (1941)
- dieselben Metabolism of hydantoine derivatives closely related to dilantin. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 77, 180-183 (1943)
- HOFFMANN, K., J.KEBRLE und H.J.SCHMID 47.Biologische Abbauversuche. III.Über die Synthese einiger Glitarsäureimide. Helvet.chim.acta 40, 387-396 (1957)
- HOFFMAN, W.S. und C.NOBE Influence of urinary pH on renal excretion of salicyl derivatives during an aspirin-therapy. J.Laborat.Clin.Med., S.Louis 35, 237-248 (1950)
- HOSSE, H. Ergebnisse der Statistik der Alkoholunfälle in Nordrhein-Westfalen 1960. Suchtgefahren 7, H 4 S 10-16 (1961)
- JATZKEWITZ, H. Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 292, 94-100 (1953)

- KAPP, E.M. und A.J. COBURN Urinary metabolites of sodium salicylate.
J. Biol. Chem., Baltimore 145, 549-565 (1942)
- KEBRLE, J. und K.HOFFMANN Über den biologischen Abbau eines Glutarsäureimides.
Experientia, Basel 12, 21f (1956 a)
- dieselben Biologische Abbaupversuche. II. Über den biologischen Abbau von Glutarsäureimiden.
Helvet.chim.acta 39, 767-775 (1956 b)
- KESSLER, A. Der gemeinsame Einfluß von Arzneimitteln und Alkoholgrenzkonzentrationen auf die Verkehrssicherheit an Hand der Überprüfung von 2500 Fällen.
Med.Inaug.Diss., Mainz (1963)
- KOLLER, S. Statistische Auswertungsmethoden. in: Biochemisches Taschenbuch, 2. Ed., hrsg.: RAUEN, H.M., II Teil, 959-1046
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)
- KOZELKA, F.L. und C.H.HINE Degradation products of Dilantin.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 77, 175-179 (1943)
- KRAFT, H.-G. Verkehrstüchtigkeit nach Gebrauch von Stimulantien.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1071-1074 (1962)
- KREUSCHER, H. und R.FREY Die Verkehrstüchtigkeit unter der Wirkung von Anaesthetica, Hypnotica, Analgetica und Ataractica.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1056-1059 (1962)
- KUSCHINSKY, G. und H.LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 1.Ed., G.Thieme, Stuttgart (1964)
- LA DU, B.N., L.GAUDETTE, N.TROUSOF und B.B.BRODIE Enzymatic dealkylation of aminopyrine (Pyramidon) and other alkylamides.
J.Biol.Chem., Baltimore 214, 741-752 (1955)
- LANGECKER, H., H.J.SCHÜMANN und K.JUNKMANN Chemische und pharmakologische Eigenschaften des Äthinyl-cyclohexyl-carbaminesters.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper. Path. 219, 130-137 (1953)

- LESTER, D. und L.A. GREENBERG Metabolic fate of acetanilid and other aniline derivatives; major metabolites of acetanilid appearing in blood.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 90, 68-75 (1947)
- LICKINT, F. Nikotin und Kreislauf.
Hoheneck, Hamm/Westf. 2. Aufl. (1958)
- LIEBICH, H. Schnellbestimmung von Arzneimitteln in der Apotheke mit der Dünnschicht-Chromatographie (1. Mitt.).
Dtsch. Apoth. Ztg., Stuttgart 99, 1246-1248 (1959)
- derselbe wie oben (2. Mitt.).
Dtsch. Apoth. Ztg., Stuttgart 100, 393f (1960)
- LINKE, H. Kritik der Therapie: Nebenwirkungen und Gefahren der Anwendung psychotroper und schmerzstillender Pharmaka.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 17, 1095-1101 (1962)
- derselbe Psychopharmaka in der Inneren Medizin, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Einflßnahme auf die Verkehrstüchtigkeit.
Dtsch. med. J. 17, 591-597 (1966)
- LOUS, P. Plasma levels and urinary excretion of 3 barbituric acids after oral administration to man.
Acta pharmacol. toxicol. 10, 147-165 (1954 a)
- derselbe Barbituric acid concentration in serum from patients with acute severe poisoning.
Acta pharmacol. toxicol. 10, 261-280 (1954 b)
- McBAY, A.J. und E.J. ALGIERI Ataraxics and nonbarbiturate sedatives.
in: Progress in Chemical Toxicology ed.: STOLMAN, A. Vol. I, 158-190
Academic Press, New York-London (1963)
- McBAY, A.J. und G.G. KATSAS Glutethimide poisoning, a report of few fatal cases.
N. England J. Med. 257, 97-100 (1957)

- McMAHON, R.E. The in vivo hydroxylation of 1-Ethynylcyclohexylcarbamate.
J.Amer.chem.Soc. 80, 411-414 (1958)
- MALLACH, H.J. Methodische Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der gemeinsamen Wirkung von Alkohol und Arzneimittel.
Blutalkohol 4, 165-169 (1967)
- MANDEL, H.G., N.M. CAMBOSOS und P.K. SMITH Presence of aspirin in human plasma after oral administration.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 112, 495-500 (1954)
- dieselben wie oben
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 113, 35 (1955)
- MANDEL, H.G., V.W. RODWELL und P.K. SMITH Study of metabolism of C¹⁴salicylamide in human.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 106, 433-438 (1952)
- MAYNERT, E.W. Ethyl (3-hydroxy-n-butyl)barbituric acid as metabolic of Neonatal.
J.Biol.Chem., Baltimore 195, 403-406 (1952)
- MAYNERT, E.W. und J.M. DAWSON Ethyl(3-hydroxy-1-methyl-butyl)barbituric acids as metabolites of pentobarbital.
J.Biol.Chem., Baltimore 195, 389-395 (1952)
- Mitteilungen des ALLENSBACHER Institut für Demoskopie Dtsch.Apoth.-Ztg., Stuttgart 101, 501 (1961)
- MODELL, W. The drug explosion.
Clin.Pharmacol.Therap. 2, 1-7 (1961)
- MOLLARET, P., M. RAPIN, J.J. POLI-DALO und J.F. MONSALLIER Le traitement de l'intoxication Barbiturique aiguë. L'épuration par l'alcalinisation plasmatique et urinaire.
Presse méd., Paris 67, 1435-1438 (1959)
- MUNIER, R. und M. MACHEBOEUF Microchromatographie de partage sur papier des alcaloïdes et de diverses bases azotées biologique. III. Exemples de séparations de divers alcaloïdes par la technique emphase solvante acide (familles de l'atropine, de la cocaïne, de la strychnine, et de la corynanthine.
Bull.Soc.chim.biol., Paris 33, 846-856 (1951)

- MUNKELT, P., G. A. LIENERT, M. FRAHM und K. SOEHRING
Geschlechtsspezifische Wirkungsunterschiede der Kombination von Alkohol und Meprobamat auf psychisch stabile und labile Versuchspersonen. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1059-1065 (1962)
- MUTSCHLER, E. und H. ROCHELMEYER
Über die Trennung von Aminosäuren mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie. (1. Mitt.). Arch. Pharm., Weinheim 292, 449-452 (1959)
- NEGWER, M.
Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. (Eine tabellarische Übersicht). Akademie-Verlag, Berlin, (1959)
- NETTER, K. J.
Prinzipien des Arzneimittelabbaues im Organismus. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1042-1050 (1962)
- NOACH, E. L., D. M. WOODBURY und L. S. GOODMAN
Metabolism of 4-C¹⁴-labeled diphenylhydantoin in rats. Fed. Proc., Washington 16, 325 (1957)
- dieselben
Studies on the absorption, distribution, fate and excretion of 4-C¹⁴-labeled diphenylhydantoin. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 122, 301-304 (1958)
- OSTERHAUS, E.
Zur Frage des chemischen Nachweises einer durch Medikamente bedingten Fahrunsicherheit für die forensische Beurteilung und zum Schuldvorwurf. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1079-1081 (1962)
- derselbe
Wissenschaftliche Grundlagen und Erfahrungen bei gleichzeitiger Einwirkung von Medikamenten und Alkohol. Med. Sachverst. 60, 83-89 (1964 a)
- derselbe
Begutachtung bei sicherer und fraglicher Medikament-Einwirkung. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 14, 923-929 (1964 b)
- OTTO, F. J.
Annal. Chem. Pharm., C 100, 39 (1856) zitiert nach SCHMIDT, G. in: Methods of Forensic Science Vol. I, ed.: LUNDQUIST, F. S 492. Interscience Publisher New York-London (1962)

- PARKER, W.A. Factors influencing plasma concentrations of salicylate. Quart.J.Med., Oxford 17, 229-246 (1948)
- PAULUS, W., U. JANITZKI und W. HOCH Der Nachweis verschiedener Suchtmittel mit der Rundfilterchromatographie. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1086 f. (1962)
- PETERS, U.H. Kriminologische Bedeutung einer Kombination von Alkohol und Schlafmittel. Kriminalistik, Heidelberg 2, 455 f (1966)
- PÖLDINGER, W. Psychopharmaka und Alkohol unter besonderer Berücksichtigung verkehrsmedizinischer Probleme. Praxis, Bern 53, 926-929 (1965)
- POGACAR, P. Zur Standardisierung der Dünnschichtchromatographie. Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 60, 1-5 (1967)
- PONSOLD, A. Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. 3. Ed., G. Thieme, Stuttgart (1967)
- POSCH, M. Nachweis von Arzneistoffen in kleinen Blutproben. Rer. Nat. Inaug. Diss., Berlin (1966)
- PREUSS, F.R. Über die Veränderung von Arzneimitteln, in Sonderheit der kurzwirksamen Glykoside und Schlafmitteln, im Stoffwechsel des menschlichen Organismus. Dtsch. Apoth.-Ztg., Stuttgart 100, 767-773 (1960)
- PREUSS, F.R. und R. KOPP Zum Stoffwechsel des 1-Äthinylnylcyclohexyl-carbamats (Valamin^R) und des 1-Äthinylnylcyclohexyl-allophanats (Dolcental^R) und zur Struktur der Metaboliten Valamin 1 und Dolcental 1. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 2, 785-790 (1959 a)
- dieselben Zur Analytik der renalen Ausscheidungsprodukte des 1-Äthinylnylcyclohexyl-carbamats (Valamin^R) und des 1-Äthinylnylcyclohexyl-allophanats (Dolcental^R). Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 2, 255-262 (1959 b)

- PREUSS, F.R. und E.MAYER Zur Isolierung und Identifizierung des 1-Äthinylcyclohexyl-carbamats (Valamin^R) und seiner Stoffwechselprodukte.
Arch.Toxikol. 18, 243-252 (1960)
- PRIBILLA, O. Ein Ausscheidungsprodukt nach Gaben von 2,4-dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 6, 756-760 (1956)
- derselbe Der gegenwärtige Stand der Nachweis-möglichkeit eines Arzneimittellein-flusses bei Verkehrsteilnehmern.
Zbl.Verkehrs.-Med. 11, 88-100 (1965)
- PRIBILLA, O. und G. ZILLINGER Die Ausscheidung des 2,4-dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridins beim Menschen und ihre Beeinflussung durch einige Medikamente.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 6, 681-685 (1956)
- PULVER, R. Der chemische Abbau von Medomin.
Schweiz.med.Wschr. 73, 124 f (1943)
- RANDALL, L.O., V. ILIEV und O. BRANDMAN Metabolism of methyprylon.
Arch.internat.pharmacodyn.therap., Gand 106, 388-394 (1956)
- RANDERATH, K. Dünnschichtchromatographie.
Verlag Chemie, Weinheim (1962)
- RIEDERS, F. The determination of antiarthritics, antihistamines and thymoleptics.
in: Progress in Chemical Toxicology, ed.: STOLMAN, A. Vol. I. S. 191-198
Academic Press, New York-London (1963)
- ROTH, C.J., E. LEIFER, J.R. HOGNESS und W.H. LANGHANS Metabolism of radioactive pentobar-bital in mice.
J.biol.Chem., Baltimore 178, 963-965 (1949)
- SCHEIBL, F. und H. WACHTER Zum Nachweis der Wirkkomponenten von Saridon.
Arch.Toxikol. 18, 253-258 (1960)
- SCHEID, W., P.H. BRESSER und A. HUHNI Erhebungen zur Frage der Häufigkeit des Medikamentenmißbrauchs.
Dtsch.med.Wschr. 86, 926-935 (1961)

- SCHLEYER, F. Über statistische Zusammenhänge zwischen Blutalkoholgehalt, Fahrzeugart, Lebensalter, Tatzeit und Art des Leistungsverfalls im Straßenverkehr. Zbl. Verkehrs-Med. 4, 134-138 (1958)
- SCHMIDT, G. Forensisch wichtige Fragen der Barbiturat-Ausscheidung im Harn. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 12, 1081-1085 (1962 a)
- derselbe Detection and Estimation of Barbituric Acids Derivates. in: Methods of Forensic Science Vol. I, ed.: LUNDQUIST, F., Interscience Publisher, New York-London (1962 b)
- derselbe Beeinträchtigung der Fahrsicherheit durch Medikamente. Bayer. Ärztebl. 18, 485-489 (1963)
- SCHMIDT, G., J. BÖSCHE und H. KEDING Nachweis von Antiepileptica in Blut und Harn. Akt. Probl. Verkehrs-Med. 2, 47-56 (1966)
- SHEPPARD, H., B. S. D'ASARO und A. J. PLUMMER The detection of glutethimide (Doriden) and a metabolite in dog urine. J. Amer. Pharmaceut. Ass. (Sci. Ed.) 45, 681-684 (1956)
- SHEPPARD, H., R. C. LUCAS und W. H. TSIEH The metabolism of reserpin-C¹⁴. Arch. internat. pharmacodyn. therap., Gand 103, 256-269 (1955)
- SHEPPARD, H., W. H. TSIEH, A. J. PLUMMER, E. A. PEETS, G. J. GILETTI und A. R. SCHUBERT Brain reserpin levels following large and small doses of reserpin-H³. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 97, 717-721 (1958)
- SHEPPARD, H. und W. H. TSIEH Metabolism of reserpin-C¹⁴. II. Species differences as studied in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 90, 437-440 (1955)
- SMITH, P. K., H. L. GLEASON, C. G. STOLL und S. OGORZALEK Studies on pharmacology of salicylates. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 87, 237-255 (1946)

- SMITH, J.N. und R.T.WILLIAMS Studies in detoxication; metabolism of acetanilide in rabbit. Biochem.J. 42, 538-544 (1948)
- dieselben Studies in detoxication; metabolism of phenacetin (p-ethoxyacetanilide) in rabbit and further observation on acetanilide metabolism. Biochem.J. 44, 239-242 (1949)
- SOEHRING, K. Arzneimittel und Verkehr. Pharm.Ztg., Frankfurt 106, 637-639 (1961)
- STAHL, E. Dünnschichtchromatographie. 2.Ed., Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1967)
- STAS, J.S. Bull.acad.roy.méd.Bélg. 11, 202 (1851) zitiert nach SCHMIDT, G. in Methods of Forensic science Vol.I, ed.: LUNDQUIST, F. S.494. Interscience Publisher New York-London (1962)
- STATISTISCHES JAHRBUCH für die Bundesrepublik Deutschland Herausgegeben vom Statistischen Bundesamt Wiesbaden. Kohlhammer GmbH Stuttgart-Mainz (1967)
- STOLMAN, A. Thin Layer Chromatography Application in Toxicology. in: Progress in Chemical Toxicology Vol.II S 321-382. Ed.: STOLMAN, A. Academic Press, New-York-London (1965)
- STOLMAN, A. und C.P.STEWART Drugs extrable by organic solvents from aqueous solution. in: Mechanisms and Analytical Methods Vol.I S 71-119. Ed.: STEWART, C.P. und A.STOLMAN, Academic Press, New York-London (1960)
- dieselben The absorption, distribution and excretion of poisoning and their metabolites. in: Progress in Chemical Toxicology. Vol.II S 2-182. Ed.: STOLMAN, A. Academic Press, New York-London (1965)
- SUNSHINE, I. Use of thin layer chromatography in the diagnosis of poisoning. Amer.J.Clin.Path. 40, 576-582 (1963)

- SUNSHINE, I. und S.R.GERBER Spectrophotometric analysis of drugs including atlas of spectra. Thomas Publisher, Springfield (1963)
- SUNSHINE, J., E. ROSE und J. LE BEAU Barbiturate detection using thin layer chromatography. Clin.Chem. 2, 312-316 (1963)
- TEICHERT, K., E. MUTSCHLER und H. ROCHELMMEYER Beiträge zur analytischen Chromatographie. (2. Mitteilung), Dtsch.Apoth.-Ztg., Stuttgart 100, 477-479 (1960 a)
- dieselben Die plattenchromatische Trennung von Alkaloiden. (3. Mitteilung) Dtsch.Apoth.-Ztg., Stuttgart 100, 477-479 (1960 b)
- TISCHENDORF, F.v. Rauchen und Verkehrssicherheit. Suchtgefahren 2, 16-29 (1959)
- TITUS, E. und H. WEISS Use of biologically prepared radioactive indicators in metabolic studies metabolism of pentobarbital. J.Biol.Chem., Baltimore 214, 807-820 (1955)
- TRUHAUT, R., H. BOITEAU und Une méthode physico-chimique de dépiastage des imprégnations les plus discrètes par les barbituriques. Arch.med.profess.med., Paris 25, 315-322 (1964)
- VAN DYKE, H.B., J.V. SCUS und Excretion of N¹⁵ in urine of dogs after administration of labeled pentobarbital. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 90, 364-366 (1947)
- VIDIC, E. Papierchromatographische und spektrophotometrische Identifizierung barbitursäurefreier Sedativa, insbesondere von Meprobamat. Arch.Toxicol. 17, 373-386 (1959)
- derselbe Der Nachweis von Arzneistoffen im Körper auffällig gewordener Verkehrsteilnehmer. Mitt.dtsch.Ges.Verkehrs-Med. VIII, 51-68 (1960)

- VOGEL,T.,K.J.HEMPEL und
H.J.LANGE
Statistische Untersuchungen über
die Häufigkeit flächenhafter Blu-
tungen bei cerebralen Erkrankungen.
Beitr.path.Anat. 129, 394-413 (1964)
- dieselben
Über die Kombination flächenhafter
Blutungen.
Frankfurt.Zschr.Path.
74, 420-424 (1965)
- WAGNER,H.J.
Die medikamentöse Beeinflussung
der Leistungsfähigkeit und ihre
Bedeutung für die Verkehrssicher-
heit.
Münch.med.Wschr. 101, 275-282 (1959)
- derselbe
Die Bedeutung von geringen Kohlen-
oxydkonzentrationen im Blut für die
Verkehrssicherheit.
Beitr.gerichtl.Med.,Wien
21, 198-206 (1961 a)
- derselbe
Die Bedeutung der Untersuchung von
Blut- bzw. Harnproben auf Arznei-
mittel nach Verkehrsunfällen auf
Grund der Überprüfung von 2060
Personen.
Arzneimittel-Forsch.,Aulendorf
11, 992-995 (1961 b)
- derselbe
Überprüfung des Leistungsverhaltens
unter der Einwirkung verschiedener
Antihistaminica.
Arzneimittel-Forsch.,Aulendorf
12, 1065-1070 (1962)
- WAGNER,H.J. und B.SCHMITZ
Über den Einfluß verschiedener
Gruppen von Pharmaka auf die Alkohol-
oxydation.
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med.
57, 240-249 (1966)
- WAGNER,K. und H.J.WAGNER
Mißbrauch und Sucht im Hinblick
auf den Verkehr.
in:Sucht und Mißbrauch.Hrsg.:LAUBEN-
THAL,F.,S 402-423. Thieme,Stuttgart
(1964)
- WALDI,D.
Eine neue systematische Analyse von
Alkaloiden mit Hilfe der Papierchro-
matographie.
Arch.Pharmazie, Weinheim
292, 206-220 (1954)

- WALKENSTEIN, S.S., C.M. KNEBEL, J.A. The excretion and distribution of meprobamat and its metabolites. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 122, 254-258 (1958)
- WEICHSEL, H. Nachweis und Bestimmung von Barbitursäurederivaten. Microchim.Acta 2, 325-330 (1965)
- WILBRANDT, R. und A. JAEGER Untersuchungen über die Harnausscheidung und die klinische Verträglichkeit des Persedons. Helvet.med.acta 15, 203-219 (1948)
- WOLF, H. und H. KLUGE Zu Problemen des Schmerz- und Schlafmittelverbrauches, Dtsch.Gesundh.-Wes. 17, 1112-1120 (1962)

Lebenslauf

Am 25. Oktober 1940 wurde ich, Ralf-Harald Ackermann, als dritter von fünf Söhnen des Ehepaares Dr. med. Hellmuth und Dr. med. Ursula Ackermann in Osterode/Ostpreußen geboren.

1945 flohen wir aus Ostpreußen nach Niedersachsen. In Wolfenbüttel wurde ich 1947 eingeschult. Im Frühjahr 1951 wechselte ich auf die Große Schule Wolfenbüttel, wo ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig besuchte. Am 29. 2. 1960 bestand ich das Abitur.

Mein Medizinstudium begann ich in Kiel an der Christian-Albrecht-Universität. Nach dem Wintersemester 1960/61 machte ich das Vorphysikum. Zum Sommersemester 1962 ging ich an die Mainzer Johannes Gutenberg-Universität. Bis auf ein Sommersemester in Wien studierte ich in Mainz, wo ich Ende Juli 1966 mit dem Staatsexamen mein Studium abschloß.

Von Mitte Oktober 1966 bis Mitte November 1967 arbeitete ich im Institut für Gerichtliche Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. In dieser Zeit war ich hauptsächlich mit meiner Dissertationsarbeit beschäftigt.

Ab dem 15. 11. 1967 ging ich als Medizinalassistent auf die Chirurgische Abteilung des Karolinen-Hospitals nach Neheim-Hüsten im Sauerland.

